



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Midostaurin (AML)

Vom 5. April 2018

Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	5
3.	Bürokratiekosten .....	16
4.	Verfahrensablauf .....	16
5.	Beschluss.....	18
6.	Anhang.....	26
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	26
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>32</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	32
2.	Bewertungsentscheidung .....	32
2.1	Nutzenbewertung.....	32
2.1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels .....	32
2.1.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	32
2.1.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32
2.1.4	Therapiekosten .....	32
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ...	<b>33</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	39
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	40
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	40
5.2	Stellungnahme der Celgene GmbH .....	50
5.3	Stellungnahme der Prof. Döhner .....	59

5.4	Stellungnahme der Pfizer GmbH.....	66
5.5	Stellungnahme des vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	72
5.6	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	78
5.7	Stellungnahme der Daiichi Sankyo GmbH.....	84
5.8	Stellungnahme der DGHO.....	95
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>109</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	109

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Midostaurin ist der 15. Oktober 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 11. Oktober 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Midostaurin zur Behandlung der FLT3-positiven akuten myeloischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-12) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Midostaurin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Midostaurin (Rydapt®) gemäß Fachinformation

Rydapt® wird angewendet:

- bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Rydapt®-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Die Nutzenbewertung erfolgte auf Grundlage der doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Phase III-Studie RATIFY (CPKC412A2301). Die Studie wurde mit Patienten durchgeführt, welche eine neu diagnostizierte FLT3-positive akute myeloische Leukämie (AML) hatten und zwischen 18 und 60 Jahre alt waren.

Die Studie ist in drei Therapiephasen aufgeteilt. In der Induktionsphase wurde Midostaurin gegenüber Placebo in einer Kombinationstherapie mit Cytarabin und Daunorubicin nach dem „7+3“-Schema verglichen. Midostaurin bzw. Placebo wurden an den Tagen 8 - 21 des 21-Tage Zyklus verabreicht. Das Ansprechen der Patienten wurde am Tag 21 und erneut innerhalb einer Woche durch Untersuchung des Knochenmarks bestimmt. Patienten, die eine vollständige Remission erreichten, erhielten in der zweiten Behandlungsphase eine Konsolidierungstherapie. Patienten ohne vollständige Remission erhielten eine erneute Induktionstherapie und anschließend bei Erreichen einer kompletten Remission eine Konsolidierungstherapie. Die Konsolidierungstherapie wurde in einem 28-Tage Zyklus durchgeführt. Hierbei wurde Midostaurin bzw. Placebo in Kombination mit hochdosiertem Cytarabin eingesetzt. Cytarabin wurde an den Tagen 1, 3 und 5 alle 12 Stunden verabreicht und Midostaurin bzw. Placebo in den darauffolgenden Tagen 8 – 21. Die Patienten konnten bis zu vier Zyklen der Konsolidierungstherapie erhalten. Patienten, die sich nach der Konsolidierungstherapie weiterhin in Remission befanden, erhielten in der dritten Therapiephase eine Monotherapie mit Midostaurin oder Placebo als Erhaltung. Midostaurin bzw. Placebo wurden kontinuierlich an den Tage 1 – 28 eines 28-Tage Zyklus eingenommen. Die Erhaltungstherapie konnte bis zu 12 Zyklen umfassen. Nach dem Ende der Studienbehandlung (fehlende Komplettremission, Rezidiv oder Stammzelltransplantation) wurden die Patienten hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des Transplantationsstatus und des Auftretens eines Rezidivs (sofern eine Komplettremission erreicht war) für maximal 10 Jahre ab Studieneintritt weiter beobachtet.

Die Patienten in der Studie waren im Median 47 bzw. 48 Jahre alt. Der größte Teil der Patienten wies einen ECOG Performance Status von 0 bis 1 auf (89,8 % bzw. 86,9 %). Eine FLT3-Mutation in der Tyrosinkinase-Domäne (FLT3-TKD) war bei 23,1 % bzw. 22,4 % der Patienten vorhanden, wogegen 76,7 % bzw. 76,8 % eine interne Tandemduplikation (FLT3-ITD) oder eine FLT3-TKD und FLT3-ITD aufwiesen. Das FLT3-ITD-Allelverhältnis war bei 40,6 % bzw. 39,8 % der Patienten  $\geq 0,7$  %.

Insgesamt wurden 719 Patienten auf die beiden Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert. Nach der Randomisierung wurden zwei Patienten aufgrund von Problemen mit der Einwilligungserklärung ausgeschlossen, sodass die Studiauswertung für 717 Patienten erfolgte (N = 360 Midostaurin, N = 357 Placebo). Die Randomisierung wurde nach FLT3-Mutationsstatus stratifiziert. Von den eingeschlossenen Patienten erhielten 709 die Studienmedikation der Induktionsphase (N = 355 Midostaurin, N = 354 Placebo). Die Medikation der Konsolidierungsphase wurde 441 Patienten mindestens einmal verabreicht (N = 231 Midostaurin, N = 210 Placebo). Die Erhaltungstherapie wurde mit 205 Patienten durchgeführt (N = 120 Midostaurin, N = 85 Placebo). Der häufigste Grund für einen Abbruch der vorgesehenen Therapie war der Beginn einer alternativen Behandlung, einschließlich einer Stammzelltransplantation, gefolgt vom Progress bzw. Rezidiv der AML.

Unter anderem durch das potentielle Vorhandensein von altersassoziierten, biologisch ungünstigen Subentitäten der AML und durch mögliche Komorbiditäten weisen ältere Patienten mit AML eine wesentlich schlechtere Prognose im Vergleich zu jüngeren Patienten auf. Da die RATIFY-Studie nur mit Patienten bis zu einem Alter von 60 Jahren durchgeführt wird, bestehen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf ältere

Patienten Unsicherheiten, insbesondere auch, da die in der Studie eingesetzte Dosierung von hochdosiertem Cytarabin (3 g/m<sup>2</sup>) in der Konsolidierungstherapie nicht den Empfehlungen für ältere, „fitte“ Patienten von 1,5 g/m<sup>2</sup> entspricht. Aktualisierte Empfehlungen verweisen auch für jüngere Patienten auf eine maximale Dosierung von 1,5 g/m<sup>2</sup> Cytarabin im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

Die derzeit noch laufende Studie wird an 177 Studienzentren in 13 Ländern in Australien, Europa und Amerika durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen Juli 2008 und Oktober 2011. Die Fallzahlplanung der Studie wurde im Dezember 2010 geändert, da aufgrund einer höheren Rate an Stammzelltransplantationen und eines höheren Anteils von Patienten mit TKD-Mutation die Ereignisse im Gesamtüberleben langsamer eintraten als erwartet. Die finale konfirmatorische Analyse war bei Eintreten von 509 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Im Juni 2015 wurde eine weitere Protokolländerung eingeführt. Hierbei wurde festgelegt, dass die finale konfirmatorische Analyse unabhängig vom Eintreten der vorab definierten 509 Ereignisse im Gesamtüberleben am 1. April 2015 durchgeführt werden kann, da die Ereignisrate im Endpunkt Gesamtüberleben zu niedrig sei, als dass die anvisierte Anzahl an Ereignissen in einem angemessenen Zeitrahmen erreicht werden könnte. Die Festlegung des 1. April 2015 als Zeitpunkt des Datenschnittes erfolgte nach Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers durch das Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) des National Cancer Institute (NCI), USA. In seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Datenschnitte zum Gesamtüberleben vorgelegt (7. März 2016 und 5. September 2016). Für diese Datenschnitte ist nicht eindeutig ersichtlich, ob es sich um a priori geplante oder post hoc festgelegte Analysen handelt. Für die vorliegende Bewertung werden deshalb die Ergebnisse der finalen Analyse vom 1. April 2015 herangezogen.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Midostaurin wie folgt bewertet:

Für Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und Midostaurin in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und Midostaurin als Monotherapie zur Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter, FLT3-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

Begründung:

#### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der RATIFY-Studie definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Die Behandlung mit Midostaurin führte im Vergleich zu Placebo zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ratio = 0,77 [0,63; 0,95], einseitiger p-Wert = 0,0078). Die Größenordnung der medianen Überlebenszeit in Monaten einschließlich deren absolute Differenz kann aufgrund eines Plateaueffektes in den Kaplan-Meier-Kurven im Bereich einer Ereignisrate von 50 % nicht valide beurteilt werden.

Von den Patienten mit einem Ereignis im Endpunkt Gesamtüberleben hatten 58,4 % bzw. 56,4 % eine Stammzelltransplantation erhalten. Die Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Gesamtüberleben mit Zensierung bei Stammzelltransplantation zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio = 0,75 [0,54; 1,03], einseitiger p-Wert = 0,037).

Patienten mit einer zuvor unbehandelten akuten myeloischen Leukämie, die drei bis fünf Jahre nach Beendigung der Behandlung kein Rezidiv aufweisen, gelten nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse als geheilt. Unter Berücksichtigung der potentiell kurativen Therapieintention und da im vorliegenden Fall die Größenordnung des Medians der Überlebenszeit nicht ausreichend sicher interpretiert werden kann, wird für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Mortalität zusätzlich die 5-Jahres-Überlebensrate herangezogen. Der Unterschied im 5-Jahres-Überleben betrug 8 % zugunsten von Midostaurin mit einem 95%-Konfidenzintervall von 15 % bis 0,7 %.

Insgesamt resultiert die Behandlung mit Midostaurin gegenüber Placebo in einem Vorteil in der Endpunktkategorie Mortalität. Die in der RATIFY-Studie eingesetzten Therapieregime werden nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse mit einer kurativen Therapieintention durchgeführt. Durch die Hinzunahme von Midostaurin wird gegenüber den bisher eingesetzten Therapieregimen eine Verbesserung des langfristigen Überlebens erzielt. Bei der Bewertung der klinischen Relevanz des festgestellten Unterschieds wird berücksichtigt, dass es sich in Anbetracht des 5-Jahres-Zeitraums um einen potentiell kurativen Behandlungseffekt handelt. Vor diesem Hintergrund wird der Effekt von Midostaurin auf die Überlebenszeit als eine beträchtliche Verbesserung gewertet.

## Morbidität

### *Rezidive/Krankheitsfreies Überleben*

Der Operationalisierung in der RATIFY-Studie entsprechend wurden in die Auswertung des krankheitsfreien Überlebens ausschließlich Patienten eingeschlossen, die innerhalb von 60 Tagen nach dem Beginn der Induktionstherapie eine Komplettremission aufwiesen. Eine Re-Randomisierung der Patienten nach Erreichen der Komplettremission bzw. zum Beginn der Konsolidierungs- und Erhaltungsphase wurde nicht durchgeführt. Da durch die Auswahl von Patienten mit einer Komplettremission ein Bruch der Randomisierung erfolgte, ist von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse auszugehen.

Aufgrund des potentiell kurativen Therapieanspruchs der in der RATIFY-Studie durchgeführten Therapieregime zur Behandlung der zuvor unbehandelten akuten myeloischen Leukämie sind Rezidive bzw. das krankheitsfreie Überleben als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potentiellen Heilung der Erkrankung patientenrelevant.

In der RATIFY-Studie war das krankheitsfreie Überleben definiert als die Zeit ab Erreichen der Komplettremission innerhalb von 60 Tagen nach dem Start der Induktionstherapie bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod des Patienten. Von den Patienten mit einer Komplettremission innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn erreichten im Midostaurin-Arm 94,3 % und im Placebo-Arm 94,2 % der Patienten eine Komplettremission zum Ende der Induktionsphase. Bei Patienten, die nach zwei Zyklen Induktionstherapie keine Komplettremission aufwiesen, wurde das Ansprechen innerhalb von einer Woche nach der hämatologischen Regeneration erneut evaluiert. In dieser Phase erreichten 2,4 % bzw. 2,1 % der Patienten eine Komplettremission. Bei 3,3 % bzw. 3,7 % der Patienten führte eine fehlende Komplettremission bis zu diesem Zeitpunkt zum Abbruch der Studienbehandlung.

Die Durchführung einer Konsolidierungstherapie für die Vermeidung eines (schnellen) Rezidivs ist für Patienten mit einer AML zwingend notwendig. Durch die Definition des krankheitsfreien Überlebens in der RATIFY-Studie wurde ausschließlich eine bestehende Komplettremission (kurz) nach Beendigung der Induktionstherapie und nicht der Konsolidierungstherapie betrachtet. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass für

einen relevanten Anteil der Patienten auch Rezidive vor Abschluss der Konsolidierungstherapie erfasst worden sind. Somit entstehen zusätzlich zu dem bereits erwähnten Bruch der Randomisierung weitere wesentliche Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft und damit der Interpretation der Ergebnisse. Daher wird das Ergebnis zum krankheitsfreien Überleben, das einen Vorteil für Midostaurin aufzeigt, in der Gesamtbewertung lediglich ergänzend herangezogen: es stützt die Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzen, die sich hierdurch aber nicht ändert.

In der Überlebenszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio = 0,71 [0,55; 0,92], p-Wert = 0,0051). Der mediane Unterschied im krankheitsfreien Überleben für Midostaurin im Vergleich zu Placebo liegt bei 11,23 Monaten.

### *Komplette Remission (CR)*

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Komplette Remission innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn“ zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der prozentuale Anteil der Komplettremissionen war in der Interventionsgruppe mit 58,9 % geringfügig höher als in der Kontrollgruppe 53,5 %. Hierbei wurde keine Komplettremission mit inkompletter hämatologischer Erholung (Cri) berücksichtigt.

Auch die weiteren durchgeführten Sensitivitätsanalysen ohne die Einschränkung auf die ersten 60 Behandlungstage zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Midostaurin-Arm und dem Placebo-Arm.

Der Endpunkt CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der RATIFY-Studie wurde der Endpunkt CR entsprechend der Cheson-Kriterien überwiegend durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen.

Eine Validierung der CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird die CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

### *Rate der hämatopoetischen Stammzelltransplantationen*

Bezüglich der Rate der hämatopoetischen Stammzelltransplantationen als auch der Dauer bis zur Stammzelltransplantation sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vorhanden.

Für das Anwendungsgebiet der akuten myeloischen Leukämie kommen sowohl die allogene Stammzelltransplantation als auch eine konsolidierende Chemotherapie mit Cytarabin als potentiell kurative Therapieoption in Betracht. Somit stellt die Stammzelltransplantation nicht die einzige kurative Behandlungsoption dar. Aussagen zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten von Midostaurin lassen sich anhand dieses Endpunktes nicht ableiten. Da es sich um einen relevanten klinischen Parameter handelt, wird der Endpunkt ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Es wird keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet.

## Lebensqualität

In der RATIFY-Studie wurde keine Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durchgeführt.

## Nebenwirkungen

Die Erfassung der Nebenwirkungen erfolgte in den nordamerikanischen Zentren nur für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 – 4, mit Ausnahme von 13 vordefinierten unerwünschten Ereignissen. In den anderen Studienzentren wurden alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert.

Bei nahezu allen Patienten traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. In der Induktions- und Konsolidierungsphase waren die UEs deutlich häufiger als in der Erhaltungsphase. Hinsichtlich der schweren UE mit CTCAE-Grad 3 – 4, schwerwiegenden UE und der UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 – 4 und einer Häufigkeit von > 10 % zeigt sich in der Gesamtbetrachtung der drei Behandlungsphasen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Midostaurin im Vergleich zu Placebo für die Endpunkte exfoliative Dermatitis und Hilfsmittel-assoziierte Infektionen.

Insgesamt liegt ein Nachteil von Midostaurin bei den Nebenwirkungen vor, aufgrund einer Zunahme der spezifischen unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) exfoliative Dermatitis und Hilfsmittel-assoziierte Infektionen.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und Midostaurin in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und Midostaurin als Monotherapie zur Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter, FLT3-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), liegen aus der RATIFY-Studie Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Die Behandlung mit Midostaurin führte im Vergleich zu Placebo zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben und der 5-Jahres-Überlebensrate, was als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer gewertet wird. Hierbei wird insbesondere berücksichtigt, dass durch die Hinzunahme von Midostaurin zu den bisher eingesetzten Therapieregimen eine Verbesserung des langfristigen Überlebens erzielt wird, bei der es sich in Anbetracht des 5-Jahres-Zeitraums um einen potentiell kurativen Behandlungseffekt handelt.

Bezüglich des krankheitsfreien Überlebens zeigt sich ein Vorteil von Midostaurin im Vergleich zu Placebo. Da jedoch aufgrund der vorliegenden Definition des krankheitsfreien Überlebens und des Bruchs der Randomisierung relevante Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft und damit der Interpretation der Ergebnisse bestehen, wird das Ergebnis zum krankheitsfreien Überleben nur ergänzend herangezogen: es stützt die Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzen, die sich hierdurch aber nicht ändert.

Eine Bewertung des Einflusses von Midostaurin auf die krankheitsspezifische Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann nicht vorgenommen werden, da weder die Symptomatik der Patienten noch die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der RATIFY-Studie erhoben wurden.

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigt sich unter der Behandlung mit Midostaurin bei einzelnen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) ein erhöhtes Auftreten: exfoliative Dermatitis und Hilfsmittel-assoziierte Infektionen. Die Beurteilung der Gesamtraten und der Relevanz dieser erhöht auftretenden Nebenwirkungen ist schwierig, da im Rahmen der Induktions- und Konsolidierungstherapie eine erhöhte Anzahl schwerer unerwünschter Ereignisse, welche durch die Basis-Chemotherapie mit Cytarabin und Daunorubicin bzw. hochdosiertem Cytarabin verursacht werden, vorhanden ist. Die erhöht auftretenden unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-4 und einer Häufigkeit von >10 % sind für die Patienten bedeutend, werden aber als kontrollierbar und behandelbar eingestuft.

Zusammenfassend wird eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens festgestellt, da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer erreicht wird.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

Unsicherheiten sind unter anderem dadurch vorhanden, dass der pharmazeutische Unternehmer, abweichend von den aktuellen Empfehlungen der EuropeanLeukemiaNet (ELN) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in der Altersgruppe der Patienten zwischen 65 und 74 Jahren ausschließlich einen ECOG Performance Status zwischen 0 und 1 für die Eignung für eine Standard-Induktionstherapie ansetzt. Des Weiteren entstehen Unsicherheiten aufgrund der ausschließlichen Verwendung von Durchschnittswerten, insbesondere für den Anteil der Patienten mit einer FLT3-positiven AML.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rydapt® (Wirkstoff: Midostaurin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Februar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004095/WC500237581.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004095/WC500237581.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Midostaurin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

In der RATIFY-Studie wurde Midostaurin bei Patienten mit einem Alter von über 60 Jahren nicht untersucht, da gemäß der zum Zeitpunkt des Studienbeginns aktuellen Empfehlungen eine intensive Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie für diese Patienten nicht infrage kam. Bei älteren Patienten soll daher, insbesondere unter Berücksichtigung des biologischen Alters, eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden, die bei Durchführung einer intensiven Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie bei dieser Patientenpopulation auch ohne die zusätzliche Gabe von Midostaurin geboten ist. Der Hinweis zur Durchführung einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung bedeutet weder eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Midostaurin nach § 92 Abs.1 SGB V, noch ist mit ihm eine Therapieempfehlung verbunden, den Wirkstoff bei dieser Patientengruppe generell nicht zu verordnen.

### FLT3-Nachweis

Vor der Einnahme von Midostaurin muss für AML-Patienten eine FLT3-Mutation (als interne Tandemduplikation [ITD] oder in der Tyrosinkinasedomäne [TKD]) mit einem validierten Test bestätigt werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2018).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt. Die Therapiekosten für das zweite Behandlungsjahr sind, sofern abweichend von den dargestellten Therapiekosten für das erste Behandlungsjahr, in der folgenden Herleitung aufgeführt.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<i>Induktionschemotherapie</i>				
Midostaurin	Tag 8 – 21 21 - Tage Zyklus	1 – 2 Zyklen	14	14 – 28
Cytarabin	Tag 1 – 7 21 - Tage Zyklus	1 – 2 Zyklen	7	7 – 14
Daunorubicin	Tag 1 – 3 21 – Tage-Zyklus	1 – 2 Zyklen	3	3 – 6
<i>Konsolidierungstherapie</i>				
Midostaurin	Tag 8 – 21 28 – Tage Zyklus	4 Zyklen	14	56
Cytarabin	Tag 1, 3 und 5 28 – Tage Zyklus	4 Zyklen	3	12
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Midostaurin	Tag 1 – 28 28 – Tage Zyklus	<u>1. Jahr</u> 6 Zyklen + 26 Tage – 7 Zyklen + 22 Tage <u>2. Jahr</u> 4 Zyklen + 6 Tage – 5 Zyklen + 2 Tage	28	<u>1. Jahr</u> 194 – 218  <u>2. Jahr</u> 118 – 142

## Verbrauch<sup>2</sup>:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Induktionschemotherapie</i>					
Midostaurin	50 mg	100 mg	4 x 25 mg	14 – 28	56 – 112 WKA
Cytarabin	200 mg/m <sup>2</sup>	378 mg	1 x 1000 mg	7 – 14	7 – 14 DFL, 1000 mg
Daunorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	113,4 mg	6 x 20 mg	3 – 6	18 – 36 DFL, 20 mg
<i>Konsolidierungstherapie</i>					
Midostaurin	50 mg	100 mg	4 x 25 mg	56	224 WKA
Cytarabin	3 g/m <sup>2</sup>	2 x 5,7 g	2 x 5000 mg 1 x 2000 mg	12	24 DFL, 5000 mg 12 DFL, 2000 mg
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Midostaurin	50 mg	100 mg	4 x 25 mg	<u>1. Jahr</u> 194 – 218 <u>2. Jahr</u> 118 – 142	<u>1. Jahr</u> 776 – 872 WKA <u>2. Jahr</u> 472 – 568 WKA
WKA: Weichkapsel, DFL: Durchstechflasche					

## Kosten:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

<sup>2</sup> Dosierungen aus der RATIFY-Studie.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Midostaurin	21.569,84 € (4 x 28 WKA, 25 mg)	20.339,48 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 1.228,59 € <sup>4</sup> ]
Cytarabin	76,73 € (1 DFL, 2000 mg)	71,84 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 3,12 € <sup>4</sup> ]
	194,32 € (1 DFL, 5000 mg)	183,85 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 8,70 € <sup>4</sup> ]
Daunorubicin	34,86 € (1 DFL, 20 mg)	30,47 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 2,62 € <sup>4</sup> ]
WKA: Weichkapsel, DFL: Durchstechflasche		

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2018

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an.

<sup>3</sup>Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>4</sup>Rabatt nach § 130a SGB V

Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 11. Oktober 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Midostaurin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Februar 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 20. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	13. Februar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	19. Februar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	27. Februar 2018 13. März 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. April 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. **Beschluss**

**Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses über eine Änderung der  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Midostaurin  
(akute myeloische Leukämie)**

Vom 5. April 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2018 (BAnz AT 16.04.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Midostaurin wie folgt ergänzt:**

## Midostaurin

Beschluss vom: 5. April 2018  
In Kraft getreten am: 5. April 2018  
BAnz AT 24.04.2018 B3

### Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. September 2017):

Rydapt® wird angewendet:

- bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Rydapt®-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission.

### 1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Midostaurin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### Ausmaß des Zusatznutzens:

beträchtlich

## Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

Studie RATIFY:

Therapiephase	Intervention	Kontrolle
Induktion	Midostaurin + Standardchemotherapie <sup>2</sup>	Placebo + Standardchemotherapie <sup>2</sup>
Konsolidierung	gefolgt von Midostaurin + Hochdosis-Cytarabin (3 g/m <sup>2</sup> )	gefolgt von Placebo + Hochdosis-Cytarabin (3 g/m <sup>2</sup> )
Erhaltung	gefolgt von Midostaurin-Monotherapie	gefolgt von Placebo-Monotherapie

Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %- KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %- KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %- KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a)</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamt-überleben <sup>b)</sup>	360	74,74 [31,54; n.b.] 171 (47,5)	357	25,59 [18,63; 42,87] 186 (52,1)	0,77 <sup>c)</sup> [0,63; 0,95] 0,0078 <sup>d)</sup> AD= n.a.
	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	Differenz der Anteile [95 %- KI]
5-Jahres-Überleben	360	0,51 [0,45; 0,56]	357	0,43 [0,38; 0,49]	0,08 [0,15; 0,007]
<b>Morbidität</b>					
Krankheitsfreies Überleben					
Zeit ab Erreichen der Kompletten Remission bis zum Rezidiv oder Tod					
	212 <sup>e)</sup>	26,74 [19,35; n.b.] 109 (51,4)	191 <sup>e)</sup>	15,51 [11,33; 23,46] 114 (59,7)	0,71 <sup>c)</sup> [0,55; 0,92] 0,0051 <sup>f)</sup> AD= + 11,23 Monate

<sup>1</sup> Soweit nicht anders angegeben: Daten aus Nutzenbewertung des G-BA vom 15. Januar 2018.

<sup>2</sup> Die Standardchemotherapie bestand aus: Cytarabin (200 mg/m<sup>2</sup>/Tag) an den Tagen 1 - 7 und Daunorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>/Tag) an den Tagen 1 - 3.

Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Differenz der Anteile [95 % - KI] <sup>g)</sup> p-Wert
<b>Morbidität</b>					
Rate der kompletten Remissionen (CR) innerhalb von 60 Behandlungstagen					
	360	212 (58,9)	357	191 (53,5)	0,05 [-0,02; 0,13] 0,073 <sup>h)</sup>
Rate der Stammzelltransplantationen <sup>l)</sup>					
	360	214 (59,4)	357	197 (55,2)	0,04 [-0,03; 0,11] 0,250 <sup>j)</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Wurde nicht erhoben.					
Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % - KI] p-Wert <sup>k)</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>					
UE	229 <sup>l)</sup>	229 (100)	226 <sup>l)</sup>	226 (100)	1,00 n.b.
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 – 4)	345 <sup>m)</sup>	344 (99,7)	335 <sup>m)</sup>	335 (100)	1,00 [0,99; 1,00] 1,000
SUE	229 <sup>l)</sup>	106 (46,3)	226 <sup>l)</sup>	117 (51,8)	0,89 [0,74; 1,08] 0,261
Abbruch wegen UE <sup>n)</sup>	229 <sup>l)</sup>	19 (8,3)	226 <sup>l)</sup>	12 (5,3)	1,56 [0,78; 3,14] 0,264
<b>Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-4 mit Häufigkeit &gt;10 %</b>					
Thrombozytenzahl reduziert	345	337 (97,7)	335	325 (97,0)	1,01 [0,98; 1,03] 0,639
Neutrophilenzahl reduziert	345	329 (95,4)	335	326 (97,3)	0,98 [0,95; 1,01] 0,222
Hämoglobinwert erniedrigt	345	321 (93,0)	335	297 (88,7)	1,05 [1,00; 1,10] 0,061
Febrile Neutropenie	345	287 (83,2)	335	279 (83,3)	1,00 [0,93; 1,07] 1,000

Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %- KI] p-Wert <sup>k)</sup>
Diarrhö	345	54 (15,7)	335	51 (15,2)	1,03 [0,72; 1,46] 0,916
Exfoliative Dermatitis	345	47 (13,6)	335	26 (7,8)	1,76 [1,11; 2,77] 0,018
Leukopenie	345	92 (26,7)	335	101 (30,1)	0,88 [0,70; 1,12] 0,349
Lymphopenie	345	68 (19,7)	335	76 (22,7)	0,87 [0,65; 1,16] 0,350
Hilfsmittel-assoziierte Infektionen	345	56 (16,2)	335	34 (10,1)	1,60 [1,07; 2,38] 0,023
Hypokaliämie	345	47 (13,6)	335	57 (17,0)	0,80 [0,56; 1,14] 0,242
Pneumonie	345	45 (13,0)	335	47 (14,0)	0,93 [0,64; 1,36] 0,737
Erhöhte ALT-Werte	345	44 (12,8)	335	32 (9,6)	1,34 [0,87; 2,05] 0,223

a) Angabe zur absoluten Differenz nur bei statistisch signifikantem, sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung.

b) Die Größenordnung der medianen Überlebenszeit einschließlich deren absolute Differenz sind aufgrund eines Plateaueffektes in den Kaplan-Meier-Kurven im Bereich einer Ereignisrate von 50 % nicht valide beurteilbar.

c) Cox-Regression stratifiziert nach FLT3-Stratum (TKD; ITD < 0,7; ITD ≥ 0,7) bei Randomisierung.

d) einseitiger p-Wert mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach FLT3-Stratum bei Randomisierung.

e) Anzahl der Patienten, die innerhalb von 60 Behandlungstagen nach Therapiebeginn eine Komplettremission erreicht haben.

f) zweiseitiger p-Wert mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach FLT3-Stratum bei Randomisierung.

g) Wald-95%-Konfidenzintervall.

h) einseitiger p-Wert nach Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert für FLT3-Stratum bei Randomisierung.

i) Beinhaltet allogene Stammzelltransplantation von verwandten und nicht-verwandten Spendern, autologe Stammzelltransplantation, Nabelschnurblut und andere.

j) zweiseitiger p-Wert nach Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert für FLT3-Stratum bei Randomisierung.

k) Fisher's Exact Test.

l) alle Studienzentren außer Nordamerika.

m) alle Studienzentren.

n) Therapieabbruch von Midostaurin bzw. Placebo.

AD: Absolute Differenz, CR: komplette Remission, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan-Meier, n.a.: nicht angezeigt, n.b.: nicht berechenbar, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse, vs.: versus.

## **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca. 380 - 510 Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rydapt® (Wirkstoff: Midostaurin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Februar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004095/WC500237581.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004095/WC500237581.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Midostaurin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

### FLT3-Nachweis

Vor der Einnahme von Midostaurin muss für AML-Patienten eine FLT3-Mutation (als interne Tandemduplikation [ITD] oder in der Tyrosinkinasedomäne [TKD]) mit einem validierten Test bestätigt werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten<sup>3</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<i>Induktionschemotherapie (Midostaurin + Cytarabin + Daunorubicin)</i>	
Midostaurin	10.169,74 € - 20.339,48 €
Cytarabin	283,85 € - 567,70 €
Daunorubicin	548,46 € - 1.096,92 €
Gesamt	11.002,05 € - 22.004,10 €
<i>Konsolidierungstherapie (Midostaurin + Cytarabin)</i>	
Midostaurin	40.678,96 €
Cytarabin	5.274,48 €
Gesamt	45.953,44 €
<i>Erhaltungstherapie (Midostaurin)</i>	
	140.923,54 € - 158.357,38 €
<b>Gesamtkosten</b>	<b>208.881,08 € – 215.312,87 €</b>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.03.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<i>Induktionschemotherapie</i>					
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	7	1 – 2	567 € - 1.134 €
Daunorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	1 – 2	243 € - 486 €
<i>Konsolidierungstherapie</i>					
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	4	1.944 €

<sup>3</sup> Es werden nur die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

**II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. April 2018 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Midostaurin (akute myeloische Leukämie)**

**Vom 5. April 2018**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2018 (BAnz AT 16.04.2018 B2), wie folgt zu ändern:

**I.**

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Midostaurin wie folgt ergänzt:

**Midostaurin**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. September 2017):

Rydapt<sup>®</sup> wird angewendet:

- bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Rydapt<sup>®</sup>-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission.

**1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Midostaurin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

beträchtlich



## Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

### Studie RATIFY:

Therapiephase	Intervention	Kontrolle
Induktion	Midostaurin + Standardchemotherapie <sup>2</sup> gefolgt von	Placebo + Standardchemotherapie <sup>2</sup> gefolgt von
Konsolidierung	Midostaurin + Hochdosis-Cytarabin (3 g/m <sup>2</sup> ) gefolgt von	Placebo + Hochdosis-Cytarabin (3 g/m <sup>2</sup> ) gefolgt von
Erhaltung	Midostaurin-Monotherapie	Placebo-Monotherapie

Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben <sup>b</sup>	360	74,74 [31,54; n. b.]  171 (47,5)	357	25,59 [18,63; 42,87]  186 (52,1)	0,77 <sup>c</sup> [0,63; 0,95] 0,0078 <sup>d</sup> AD = n. a.
	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	Differenz der Anteile [95 %-KI]
5-Jahres-Überleben	360	0,51 [0,45; 0,56]	357	0,43 [0,38; 0,49]	0,08 [0,15; 0,007]

### Morbidität

#### Krankheitsfreies Überleben

#### Zeit ab Erreichen der Kompletten Remission bis zum Rezidiv oder Tod

	212 <sup>e</sup>	26,74 [19,35; n. b.]  109 (51,4)	191 <sup>e</sup>	15,51 [11,33; 23,46]  114 (59,7)	0,71 <sup>c</sup> [0,55; 0,92] 0,0051 <sup>f</sup> AD = + 11,23 Monate
--	------------------	---	------------------	---	---

Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Differenz der Anteile [95 %-KI] <sup>g</sup> p-Wert

### Morbidität

#### Rate der kompletten Remissionen (CR) innerhalb von 60 Behandlungstagen

	360	212 (58,9)	357	191 (53,5)	0,05 [-0,02; 0,13] 0,073 <sup>h</sup>
--	-----	------------	-----	------------	---

#### Rate der Stammzelltransplantationen<sup>i</sup>

	360	214 (59,4)	357	197 (55,2)	0,04 [-0,03; 0,11] 0,250 <sup>i</sup>
--	-----	------------	-----	------------	---

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wurde nicht erhoben.

<sup>1</sup> Soweit nicht anders angegeben: Daten aus Nutzenbewertung des G-BA vom 15. Januar 2018.

<sup>2</sup> Die Standardchemotherapie bestand aus: Cytarabin (200 mg/m<sup>2</sup>/Tag) an den Tagen 1 bis 7 und Daunorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>/Tag) an den Tagen 1 bis 3.



Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>k</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>					
UE	229 <sup>l</sup>	229 (100)	226 <sup>l</sup>	226 (100)	1,00 n. b.
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 – 4)	345 <sup>m</sup>	344 (99,7)	335 <sup>m</sup>	335 (100)	1,00 [0,99; 1,00] 1,000
SUE	229 <sup>l</sup>	106 (46,3)	226 <sup>l</sup>	117 (51,8)	0,89 [0,74; 1,08] 0,261
Abbruch wegen UE <sup>n</sup>	229 <sup>l</sup>	19 (8,3)	226 <sup>l</sup>	12 (5,3)	1,56 [0,78; 3,14] 0,264
<b>Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3 – 4 mit Häufigkeit &gt; 10 %</b>					
Thrombozytenzahl reduziert	345	337 (97,7)	335	325 (97,0)	1,01 [0,98; 1,03] 0,639
Neutrophilenzahl reduziert	345	329 (95,4)	335	326 (97,3)	0,98 [0,95; 1,01] 0,222
Hämoglobinwert erniedrigt	345	321 (93,0)	335	297 (88,7)	1,05 [1,00; 1,10] 0,061
Febrile Neutropenie	345	287 (83,2)	335	279 (83,3)	1,00 [0,93; 1,07] 1,000
Diarrhö	345	54 (15,7)	335	51 (15,2)	1,03 [0,72; 1,46] 0,916
Exfoliative Dermatitis	345	47 (13,6)	335	26 (7,8)	1,76 [1,11; 2,77] 0,018
Leukopenie	345	92 (26,7)	335	101 (30,1)	0,88 [0,70; 1,12] 0,349
Lymphopenie	345	68 (19,7)	335	76 (22,7)	0,87 [0,65; 1,16] 0,350
Hilfsmittel-assoziierte Infektionen	345	56 (16,2)	335	34 (10,1)	1,60 [1,07; 2,38] 0,023
Hypokaliämie	345	47 (13,6)	335	57 (17,0)	0,80 [0,56; 1,14] 0,242



Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>k</sup>
Pneumonie	345	45 (13,0)	335	47 (14,0)	0,93 [0,64; 1,36] 0,737
Erhöhte ALT-Werte	345	44 (12,8)	335	32 (9,6)	1,34 [0,87; 2,05] 0,223

- a: Angabe zur absoluten Differenz nur bei statistisch signifikantem, sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung.
- b: Die Größenordnung der medianen Überlebenszeit einschließlich deren absolute Differenz sind aufgrund eines Plateaufeffektes in den Kaplan-Meier-Kurven im Bereich einer Ereignisrate von 50 % nicht valide beurteilbar.
- c: Cox-Regression stratifiziert nach FLT3-Stratum (TKD; ITD < 0,7; ITD ≥ 0,7) bei Randomisierung.
- d: Einseitiger p-Wert mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach FLT3-Stratum bei Randomisierung.
- e: Anzahl der Patienten, die innerhalb von 60 Behandlungstagen nach Therapiebeginn eine Komplettremission erreicht haben.
- f: Zweiseitiger p-Wert mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach FLT3-Stratum bei Randomisierung.
- g: Wald-95 %-Konfidenzintervall.
- h: Einseitiger p-Wert nach Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert für FLT3-Stratum bei Randomisierung.
- i: Beinhaltet allogene Stammzelltransplantation von verwandten und nicht-verwandten Spendern, autologe Stammzelltransplantation, Nabelschnurblut und andere.
- j: Zweiseitiger p-Wert nach Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert für FLT3-Stratum bei Randomisierung.
- k: Fisher's Exact Test.
- l: Alle Studienzentren außer Nordamerika.
- m: Alle Studienzentren.
- n: Therapieabbruch von Midostaurin bzw. Placebo.

AD: Absolute Differenz; CR: komplette Remission; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n. a.: nicht angezeigt; n. b.: nicht berechenbar; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 380 bis 510 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rydapt® (Wirkstoff: Midostaurin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Februar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004095/WC500237581.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004095/WC500237581.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Midostaurin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

### FLT3-Nachweis

Vor der Einnahme von Midostaurin muss für AML-Patienten eine FLT3-Mutation (als interne Tandemduplikation [ITD] oder in der Tyrosinkinasedomäne [TKD]) mit einem validierten Test bestätigt werden.

## 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten<sup>3</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Induktionschemotherapie (Midostaurin + Cytarabin + Daunorubicin)	
Midostaurin	10 169,74 € – 20 339,48 €
Cytarabin	283,85 € – 567,70 €
Daunorubicin	548,46 € – 1 096,92 €
Gesamt	11 002,05 € – 22 004,10 €

<sup>3</sup> Es werden nur die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Konsolidierungstherapie (Midostaurin + Cytarabin)</b>	
Midostaurin	40 678,96 €
Cytarabin	5 274,48 €
Gesamt	45 953,44 €
<b>Erhaltungstherapie (Midostaurin)</b>	140 923,54 € – 158 357,38 €
<b>Gesamtkosten</b>	208 881,08 € – 215 312,87 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Induktionschemotherapie</b>					
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	7	1 – 2	567 € – 1 134 €
Daunorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	1 – 2	243 € – 486 €
<b>Konsolidierungstherapie</b>					
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	4	1 944 €

### II.

Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. April 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Midostaurin zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. Oktober 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Midostaurin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"*

##### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

##### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.1.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Midostaurin](#)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Midostaurin

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Midostaurin
- **Handelsname:** Rydapt®
- **Therapeutisches Gebiet:** akute myeloische Leukämie; Mastrozytose (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.01.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.02.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-319)

- **Modul 1 (209,2 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2144/2017-10-06\\_Modul1\\_Midostaurin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2144/2017-10-06_Modul1_Midostaurin.pdf))
- **Modul 2 (151,3 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2145/2017-10-06\\_Modul2\\_Midostaurin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2145/2017-10-06_Modul2_Midostaurin.pdf))
- **Modul 3A (520,4 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2147/2017-10-06\\_Modul3A\\_Midostaurin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2147/2017-10-06_Modul3A_Midostaurin.pdf))
- **Modul 3B (339,5 kB, PDF)**

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/320/>

15.01.2018

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2149/2017-10-06\\_Modul3B\\_Midostaurin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2149/2017-10-06_Modul3B_Midostaurin.pdf))

- **Modul 4A (2,0 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2150/2017-10-06\\_Modul4A\\_Midostaurin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2150/2017-10-06_Modul4A_Midostaurin.pdf))
- **Modul 4B (1,2 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2152/2017-10-06\\_Modul4B\\_Midostaurin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2152/2017-10-06_Modul4B_Midostaurin.pdf))

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.01.2018 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung G-BA Teil A (1,4 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2154/2017-10-15\\_Nutzenbewertung-G-BA-Teil-A\\_Midostaurin-D-319.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2154/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA-Teil-A_Midostaurin-D-319.pdf))
- **Nutzenbewertung G-BA Teil B (1,7 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2156/2017-10-15\\_Nutzenbewertung-G-BA-Teil-B\\_Midostaurin-D-319.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2156/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA-Teil-B_Midostaurin-D-319.pdf))
- **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (193,0 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2157/2017-10-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Midostaurin-D-319.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2157/2017-10-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Midostaurin-D-319.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.02.2018
- Mündliche Anhörung: 19.02.2018  
Bitte melden Sie sich bis zum 12.02.2018 per E-Mail  
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

## Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.02.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Midostaurin%20-%202017-10-15-D-319) mit Betreffzeile **Stellungnahme - Midostaurin - 2017-10-15-D-319**). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 19.02.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 12.02.2018 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 19.02.2018 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Midostaurin**

Stand: 13.02.2018

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	05.02.2018
Celgene GmbH	26.01.2018
Prof. Döhner, Universitätsklinikum Ulm	28.01.2018
Pfizer Pharma GmbH	01.02.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.02.2018
Janssen-Cilag GmbH	05.02.2018
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	05.02.2018
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	05.02.2018

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Schmidt, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Maurberger, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Heyne, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Mauser, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Celgene GmbH						
Dannemann, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Sadic, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Döhner, Universitätsklinikum Ulm						
Döhner, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Janssen-Cilag GmbH						
Kleine-Voßbeck, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Yates, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Lewis, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Silies, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Reiter, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	05. Februar 2018
Stellungnahme zu	Midostaurin/Rydapt®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.10.2017 hat für Midostaurin aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen. Grundlage der Bewertung ist das von der Novartis Pharma GmbH am 11.10.2017 für Midostaurin eingereichte Dossier zur Nutzenbewertung.

Am 15.01.2018 hat der G-BA den Bericht zur Nutzenbewertung von Midostaurin in den Indikationen akute myeloische Leukämie und fortgeschrittene systemische Mastozytose veröffentlicht.

Als pharmazeutischer Unternehmer des bewerteten Produkts nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

#### Akute myeloische Leukämie

1. Gesamtüberleben
2. Weitere Datenschnitte zur RATIFY-Studie
3. Zeitpunkt des Datenschnitts der RATIFY-Studie
4. Erhebung des Vitalstatus

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	
<p>1. Gesamtüberleben</p> <p>Midostaurin ist unter anderem zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit FLT3-Mutation, einer akut lebensbedrohlichen Erkrankung in der in den letzten 25 Jahren keine Verbesserung der Standardtherapie erreicht werden konnte. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Midostaurin wurde in der RATIFY-Studie 3 – der größten doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie in dieser Indikation – bei 717 Patienten untersucht. Es wurde hierbei der Effekt der zusätzlichen Gabe von Midostaurin zum bisherigen Therapiestandard Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie alleine untersucht.</p> <p>Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Der Gemeinsame Bundesausschuss verweist in seiner zusammenfassenden Einschätzung zur Wirksamkeit auf die statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos in der Midostaurin-Gruppe. Er weist aufgrund des ab Monat 36 eintretenden Plateaueffekts darauf hin, dass das mediane Überleben in Monaten nicht valide bewertbar ist.</p> <p>Novartis möchte dazu wie folgt Stellung nehmen:</p> <p>Im Rahmen der RATIFY-Studie erfolgte die Auswertung des primären Endpunkts Gesamtüberleben entsprechend des statistischen Analyseplans durch die Kaplan-Meier-Kurven, das</p>	

Allgemeine Anmerkung	
<p>mediane Überleben und die Hazard Ratio (HR) mit folgenden Ergebnissen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Fünfjahresüberlebensrate beträgt 51 % im Midostaurin-Arm vs. 44 % im Vergleichsarm.</li><li>• Das mediane Überleben im Midostaurin-Arm wurde mit 74,7 Monaten vs. 25,6 Monaten im Vergleichsarm erreicht.</li><li>• Die Hazard Ratio der beiden Therapiearme zeigt eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um 23 % unter Midostaurin, was einen beachtlichen Effekt darstellt (HR 0,774; 95%-KI [0,629; 0,953]; p-Wert 0,0078).</li></ul> <p>Da die Behandlung der AML einen kurativen Ansatz verfolgt, kommt der HR zur Beurteilung des Therapieeffektes eine besondere Bedeutung zu.</p> <p>Treten innerhalb der ersten drei Jahre nach Primärtherapie keine Rezidive auf, kann ein Patient in der Regel als geheilt angesehen werden (1, 2). Da in diesem kurativen Therapiesetting also viele Patienten auch nach Jahren noch am Leben sind, führt dies in der Analyse des Gesamtüberlebens zu einer hohen Zahl an Zensierungen. Eine Zensierung wird vorgenommen wenn ein Patient in der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben war. Diese Zensierungen führen dann zu dem für einen kurativen Therapieansatz ganz typischen Plateauverlauf in den entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven. Kaplan-Meier-Kurven, die eine frühzeitige Trennung und ein deutliches und lang anhaltendes Delta aufweisen, gelten als besonders belastbar in</p>	

<p>Allgemeine Anmerkung</p>	
<p>der Aussage. Diese Eigenschaften weist die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der RATIFY-Studie auf und daher ist der Behandlungseffekt von Midostaurin anhand der berechneten Hazard Ratio zu bewerten. Die Hazard Ratio bietet im kurativen Therapieansatz den Vorteil, dass sie die Reduktion des Risikos für den Patienten zu versterben über die gesamte Studiendauer einschließlich der heilungsbedingten Plateauphase, abbildet (3).</p> <p>Darüber hinaus wird das deutliche Delta der Kurven von der europäischen Zulassungsbehörde EMA als Signal für die klinische Relevanz der beobachteten Reduktion des Mortalitätsrisikos gewertet (4). Es zeigt, dass durch die zusätzliche Gabe von Midostaurin zu dem bisherigen Therapiestandard Chemotherapie, der ebenfalls einen kurativen Ansatz verfolgt, die Anzahl der überlebenden Patienten erhöht wird. Nach vier Jahren sind im Midostaurin Arm noch deutlich mehr Patienten am Leben als im Vergleichsarm (51 % vs. 44 %); die Ergebnisse sind konstant und werden auch durch die Fünfjahresdaten bestätigt (51 % vs. 43 %).</p> <p><b>Fazit: Midostaurin reduziert das Mortalitätsrisiko signifikant um 23 %. Durch die zusätzliche Gabe von Midostaurin sind nach vier bzw. fünf Jahren dementsprechend deutlich mehr Patienten am Leben.</b></p> <p><b>Midostaurin zeigt damit eine bislang nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, hier insbesondere die Heilung der Erkrankung und die damit einhergehende Verlängerung des Überlebens, und erfüllt</b></p>	<p>Die Behandlung mit Midostaurin führte im Vergleich zu Placebo zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ratio = 0,77 [0,63; 0,95], einseitiger p-Wert = 0,0078). Die Größenordnung der medianen Überlebenszeit in Monaten einschließlich deren absolute Differenz kann aufgrund eines Plateaueffektes in den Kaplan-Meier-Kurven im Bereich einer Ereignisrate von 50 % nicht valide beurteilt werden.</p> <p>Patienten mit einer zuvor unbehandelten akuten myeloischen</p>

Allgemeine Anmerkung	
<p><b>somit die Anforderungen für einen erheblichen Zusatznutzen.</b></p>	<p>Leukämie, die drei bis fünf Jahre nach Beendigung der Behandlung kein Rezidiv aufweisen, gelten nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse als geheilt. Unter Berücksichtigung der potentiell kurativen Therapieintention und da im vorliegenden Fall die Größenordnung des Medians der Überlebenszeit nicht ausreichend sicher interpretiert werden kann, wurde für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Mortalität zusätzlich die 5-Jahres-Überlebensrate herangezogen. Der Unterschied im 5-Jahres-Überleben betrug 8 % zugunsten von Midostaurin mit einem 95%-Konfidenzintervall von 15 % bis 0,7 %.</p> <p>Insgesamt resultiert die Behandlung mit Midostaurin gegenüber Placebo in einem Vorteil in der Endpunktkategorie Mortalität. Die in der RATIFY-Studie eingesetzten Therapieregime werden nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse mit einer kurativen Therapieintention durchgeführt. Durch die Hinzunahme von Midostaurin wird gegenüber den bisher eingesetzten Therapieregimen eine Verbesserung des langfristigen Überlebens erzielt. Bei der Bewertung der klinischen Relevanz des festgestellten Unterschieds wird berücksichtigt, dass es sich in Anbetracht des 5-Jahres-Zeitraums um einen potentiell kurativen Behandlungseffekt handelt. Vor diesem Hintergrund wird der Effekt von Midostaurin auf die Überlebenszeit als eine beträchtliche Verbesserung gewertet.</p>
<p>2. Weitere Datenschnitte zur RATIFY-Studie</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss erwähnt in seiner Nutzenbewertung einen späteren Datenschnitt, der im EPAR</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung

veröffentlicht, aber nicht im Dossier dargestellt wurde. Er weist darauf hin, dass die Kaplan-Meier-Schätzer im EPAR fehlten (S. 45). Die folgende Übersicht stellt die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus den verfügbaren Datenschnitten einschließlich der Kaplan-Meier-Schätzer gegenüber.

Zeitpunkt	HR [95%-KI]	p-Wert <sup>d</sup>	Vierjahres-Überleben (%)	
			Midostaurin	Kontrolle
01.04.2015 <sup>a</sup>	0,774 [0,629; 0,953]	0,0078	51 [45; 56]	44 [39; 50]
07.03.2016 <sup>b</sup>	0,78 [0,63; 0,96]	0,009	51,4	44,3
05.09.2016 <sup>c</sup>	0,787 [0,641; 0,966]	0,0109	51 [46; 57]	44 [39; 50]

a: im Dossier dargestellt  
 b: Stone et al., 2017 (5)  
 c: teilweise im EPAR veröffentlicht  
 d: Log-Rank-Test; einseitig. p-Werte <0,025 zeigen einen signifikanten Unterschied an

**Fazit: Spätere Datenschnitte bestätigen die im Dossier dargestellte Auswertung zum Gesamtüberleben.**

In seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Datenschnitte zum Gesamtüberleben vorgelegt (7. März 2016 und 5. September 2016). Für diese Datenschnitte ist nicht eindeutig ersichtlich, ob es sich um a priori geplante oder post hoc festgelegte Analysen handelt. Für die vorliegende Bewertung werden deshalb die Ergebnisse

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	
	der finalen Analyse vom 1. April 2015 herangezogen.
<p>3. Zeitpunkt des Datenschnitts der RATIFY-Studie</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss merkt an, dass eine Begründung für die Wahl des Zeitpunkts des vorgezogenen finalen Datenschnitts fehlt, sieht aber darin keinen Hinweis für eine ergebnisgetriebene Auswertung (S. 17).</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH merkt an, dass der genaue Zeitpunkt für den Datenschnitt durch das CTEP (Cancer Therapy Evaluation Program) vorgegeben wurde. Das CTEP koordiniert die klinischen Entwicklungsprogramme der zuständigen Bundesbehörde in den USA (National Cancer Institute).</p> <p>Nach der gängigen statistischen Praxis wurde die primäre Analyse vorgezogen, da aufgrund der geringen Ereignisrate – innerhalb von sechs Monaten vor Datenschnitt wurde nur ein Ereignis beobachtet – die Studie unverhältnismäßig lange hätte fortgeführt werden müssen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Midostaurin nach § 35a SGB V.</p>
<p>4. Erhebung des Vitalstatus</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss merkt an, dass unklar bleibt, wie der Vitalstatus von Patienten erfasst wurde, die nicht mehr unter Therapie waren und nicht mehr regelmäßig zu Studienvisiten erschienen (S. 19).</p> <p>Nach Rücksprache mit dem zuständigen Studienteam möchte die Novartis Pharma GmbH ergänzen, dass der Vitalstatus bei diesen Patienten während eines regulären Arztbesuchs, oder wenn ein</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	
solcher nicht anstand, per Telefonanruf festgestellt wurde.	Midostaurin nach § 35a SGB V.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. de Lima M, Strom SS, Keating M, Kantarjian H, Pierce S, O'Brien S, Freireich E, Estey E. Implications of potential cure in acute myelogenous leukemia: development of subsequent cancer and return to work. *Blood*. 1997;90(12):4719-24.
2. Verma D, Kantarjian H, Faderl S, O'Brien S, Pierce S, Vu K, Freireich E, Keating M, Cortes J, Ravandi F. Late relapses in acute myeloid leukemia: analysis of characteristics and outcome. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(5):778-82.
3. Barraclough H, Simms L, Govindan R. Biostatistics primer: what a clinician ought to know: hazard ratios. *J Thorac Oncol*. 2011;6(6):978-82.
4. European Medicines Agency. Assessment report Rydapt (EPAR). 2017.
5. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Dohner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, Brandwein JM, de Witte T, Niederwieser D, Appelbaum FR, Medeiros BC, Tallman MS, Krauter J, Schlenk RF, Ganser A, Serve H, Ehninger G, Amadori S, Larson RA, Dohner H. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-64.

## 5.2 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	26.01.2018
Stellungnahme zu	Midostaurin / Rydapt® (2017-10-15-D-319)
Stellungnahme von	Celgene GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 21, Zeile 22-30	<p>Anmerkung: <u>Endpunkt: Disease Free Survival</u></p> <p>„Der Endpunkt basiert auf Untersuchungen des Bluts und Knochenmarks. Da allein Laborparameter zur Einschätzung der Komplettremission und Vorliegen eines Rezidivs herangezogen werden, ist dieser Endpunkt nicht patientenrelevant. (...) Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, jedoch nicht in die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin eingeschlossen.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nach Überzeugung von Celgene handelt es sich beim Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (Engl.: Disease Free Survival) in der Indikation Akute Myeloische Leukämie (AML) um einen patientenrelevanten Kombinationsendpunkt.</p> <p>Das Krankheitsfreie Überleben war in der vorliegenden Studie (RATIFY) definiert als die Zeitspanne vom Erreichen einer Komplettremission bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Das Ereignis Tod jeglicher Ursache wird als patientenrelevanter Endpunkt angesehen. Aus unserer Sicht ist das</p>	

Stellungnehmer: Celgene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ereignis Auftreten eines Rezidivs nach Feststellung einer Komplettremission aus folgenden Gründen ebenfalls als patientenrelevanter Endpunkt zu bewerten:</p> <p>Da eine AML unbehandelt innerhalb von wenigen Wochen zum Tod führt (Röllig et al. 2017; Percival et al. 2015), ist der Patient beim Auftreten eines Rezidivs erneut und akut mit einem lebensbedrohlichen Fortschreiten der Erkrankung konfrontiert. Folglich zieht ein Rezidiv eine Indikation zur Therapieeinleitung bzw. -änderung nach sich, sofern die Erkrankung nicht unmittelbar zum Tode führen soll. Aktuelle Leitlinien zur Therapie einer rezidierten AML empfehlen intensive Salvage-Chemotherapien mit anschließender allogener Stammzelltransplantation, wenn der Allgemeinzustand des Patienten es zulässt (Röllig et al. 2017; Döhner et al. 2017). Für Patienten mit AML ist das Auftreten eines Rezidivs nach Erreichen einer Komplettremission somit ein relevantes Ereignis.</p> <p>In der Fachliteratur wird das Krankheitsfreie Überleben in der Indikation AML aus diesen Gründen als klinisch relevanter Endpunkt beschrieben, welcher aufgrund von Krankheitsprogression oder durch Toxizitäten der Salvage-Therapien mit einer verringerten Lebensqualität und einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht (Buyse et al. 2011). Die europäische Leitlinie des European Leukemia Net (ELN) wertet das Krankheitsfreie Überleben in der AML ebenfalls als klinisch relevant</p>	

Stellungnehmer: Celgene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und beschreibt es als einen der wichtigen zu berichtenden Endpunkte für AML-Zulassungsstudien (Döhner et al. 2015). Auch die EMA-Leitlinie empfiehlt das Krankheitsfreie Überleben als primär oder sekundär zu untersuchenden Endpunkt in onkologischen Studien (EMA 2012).</p> <p>Die objektive und zeitnahe Feststellung eines hämatologischen Rezidivs kann dabei nur über die Bestimmung der Blastenwerte in Blut und Knochenmark erfolgen (Döhner et al. 2017). Aufgrund des akuten Verlaufs der Erkrankung, geht ein gemessener Blastenanstieg mit der Zeit mit einer deutlichen Verschlechterung der Blutbildung beim Patienten einher, was der Patient in Folge unter anderem über eine erhöhte Infektionsrate, Blutungskomplikationen und eine Anämiesymptomatik wahrnimmt (Tomaszewski et al. 2016). Diese zunehmende Verschlechterung der Blutbildung führt unbehandelt immer zum Tod (Southam et al. 1951). Das mediane Gesamtüberleben (mOS) für AML-Patienten in Deutschland liegt bei Auftreten eines Rezidivs nur noch bei etwa 6 Monaten (Heinicke et al. 2014).</p> <p>In Übereinstimmung mit den genannten Punkten, zeigte sich in Analysen von <i>Patient Reported Outcomes</i> zur gesundheitsassoziierten Lebensqualität bei Patienten mit rezidivierter AML eine schwerere Symptombelastung, eine ausgeprägtere Notlage und eine niedrigere Lebensqualität als bei Patienten mit <i>de novo</i> AML (Kayastha et al. 2017; Pandya et al.</p>	

Stellungnehmer: Celgene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2017). Die genannten <i>Patient Reported Outcomes</i> korrelieren dabei direkt mit dem Remissionsstatus der Patienten (Kayastha et al. 2017) unabhängig von eventuell anhaltenden Folgen einer vorherigen Therapie. Dies ist konsistent mit der Beobachtung, dass sich ein Abfall der Lebensqualität durch die Erstlinientherapie der AML, im Verlauf von wenigen Monaten wieder normalisiert (Alibhai et al. 2015; Alibhai et al. 2009). Eine fortbestehende Komplettremission in der AML geht folglich im Vergleich zu einem Rezidiv mit einer besseren Lebensqualität für die Patienten einher (Kayastha et al. 2017; Alibhai et al. 2009)</p> <p>Aufgrund des hier dargestellten direkten Zusammenhangs zwischen Blastenwerten und Symptomatik bzw. Mortalität ist der Nachweis eines AML-Rezidivs, aus unserer Sicht, als valider und patientenrelevanter Surrogatendpunkt zu bewerten. Folglich ist der Kombinationsendpunkt Krankheitsfreies Überleben patientenrelevant.</p> <p>Anmerkung: Celgene hat mit Azacitidin einen zugelassenen Wirkstoff in der Indikation AML.</p>	<p>Der Operationalisierung in der RATIFY-Studie entsprechend wurden in die Auswertung des krankheitsfreien Überlebens ausschließlich Patienten eingeschlossen, die innerhalb von 60 Tagen nach dem Beginn der Induktionstherapie eine Komplettremission aufwiesen. Eine Re-Randomisierung der Patienten nach Erreichen der Komplettremission bzw. zum Beginn der Konsolidierungs- und Erhaltungsphase wurde nicht durchgeführt. Da durch die Auswahl von Patienten mit einer Komplettremission ein Bruch der Randomisierung erfolgte, ist von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse auszugehen.</p> <p>Aufgrund des potentiell kurativen Therapieanspruchs der in der RATIFY-Studie durchgeführten Therapieregime zur Behandlung der zuvor unbehandelten akuten myeloischen Leukämie sind Rezidive</p>

Stellungnehmer: Celgene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bzw. das krankheitsfreie Überleben als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potentiellen Heilung der Erkrankung patientenrelevant.</p> <p>In der RATIFY-Studie war das krankheitsfreie Überleben definiert als die Zeit ab Erreichen der Komplettremission innerhalb von 60 Tagen nach dem Start der Induktionstherapie bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod des Patienten. Von den Patienten mit einer Komplettremission innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn erreichten im Midostaurin-Arm 94,3 % und im Placebo-Arm 94,2 % der Patienten eine Komplettremission zum Ende der Induktionsphase. Bei Patienten, die nach zwei Zyklen Induktionstherapie keine Komplettremission aufwiesen, wurde das Ansprechen innerhalb von einer Woche nach der hämatologischen Regeneration erneut evaluiert. In dieser Phase erreichten 2,4 % bzw. 2,1 % der Patienten eine Komplettremission. Bei 3,3 % bzw. 3,7 % der Patienten führte eine fehlende Komplettremission bis zu diesem Zeitpunkt zum Abbruch der Studienbehandlung.</p> <p>Die Durchführung einer Konsolidierungstherapie für die Vermeidung eines (schnellen) Rezidivs ist für Patienten mit einer AML zwingend notwendig. Durch die Definition des krankheitsfreien Überlebens in der RATIFY-Studie wurde ausschließlich eine bestehende Komplettremission (kurz) nach Beendigung der Induktionstherapie</p>

Stellungnehmer: Celgene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und nicht der Konsolidierungstherapie betrachtet. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass für einen relevanten Anteil der Patienten auch Rezidive vor Abschluss der Konsolidierungstherapie erfasst worden sind. Somit entstehen zusätzlich zu dem bereits erwähnten Bruch der Randomisierung weitere wesentliche Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft und damit der Interpretation der Ergebnisse. Daher wurde das Ergebnis zum krankheitsfreien Überleben, das einen Vorteil für Midostaurin aufzeigt, in der Gesamtbewertung lediglich ergänzend herangezogen: es stützt die Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzen, die sich hierdurch aber nicht ändert.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Alibhai, S. M. H. *et al.* Quality of life and physical function in adults treated with intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia improve over time independent of age. *Journal of geriatric oncology* **6**, 262–71 (2015).
2. Alibhai, S. M. H. *et al.* Quality of life beyond 6 months after diagnosis in older adults with acute myeloid leukemia. *Critical reviews in oncology/hematology* **69**, 168–74 (2009).
3. Buyse, M. *et al.* Leukemia-free survival as a surrogate end point for overall survival in the evaluation of maintenance therapy for patients with acute myeloid leukemia in complete remission. *Haematologica* **96**, 1106–12 (2011).
4. Döhner, H. *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* **129**, 424–447 (2017).
5. Döhner, H., Weisdorf, D. J. & Bloomfield, C. D. Acute Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine* **373**, 1136–52 (2015).
6. European Medicines Agency. EMA Guideline on Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. (2012).
7. Heinicke, T. *et al.* Prognostic Factors for Overall Survival in Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Blood* **124**, 3666 (2014).
8. Kayastha, N. *et al.* The impact of remission status on patients' experiences with acute myeloid leukemia (AML): an exploratory analysis of longitudinal patient-reported outcomes data. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (2017). doi:[10.1007/s00520-017-3973-4](https://doi.org/10.1007/s00520-017-3973-4)
9. Pandya, B. J. *et al.* Quality of life of acute myeloid leukemia patients in a real-world setting. *Journal of Clinical Oncology* **35**, e18525–e18525 (2017).
10. Percival, M.-E. M., Tao, L., Medeiros, B. C. & Clarke, C. A. Improvements in the early death rate among 9380 patients with acute myeloid leukemia after initial therapy: A SEER database analysis. *Cancer* **121**, 2004–12 (2015).
11. Röllig, C. *et al.* Onkopedia Leitlinie Akute Myeloische Leukämie (AML) - Stand März 2017 - Letzter Zugriff 22. Januar 2018.pdf. Onkopedia Leitlinien (2017).
12. Southam, C. M., Craver, L. F., Dargeon, H. W. & Burchenal, J. H. A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurrence of remissions. *Cancer* **4**, 39–59 (1951).
13. Tomaszewski, E. L. *et al.* The Patient Perspective on Living with Acute Myeloid Leukemia. *Oncology and therapy* **4**, 225–238 (2016).

### 5.3 Stellungnahme der Prof. Döhner

Datum	<< 28. Januar 2018 >>
Stellungnahme zu	<< Midostaurin / Rydapt® >>
Stellungnahme von	<< Novartis >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Hartmut Döhner, Universitätsklinikum Ulm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die akute myeloische Leukämie (AML) ist die häufigste Form der akuten Leukämie im Erwachsenenalter. Die AML ist charakterisiert durch eine Infiltration von Knochenmark, Blut und anderen Geweben durch klonale, abnormal differenzierte, sich rasch teilende Zellen des hämatopoetischen Systems. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb kurzer Zeit zum Tod (1).</p> <p>Mit einer intensiven Chemotherapie – mit oder ohne den Einsatz der allogenen Blutstammzell-Transplantation – können heute ca. 40-45% der jüngeren Erwachsenen (18-60 Jahre) mit AML geheilt werden. Bei älteren Patienten sind die Behandlungsergebnisse wesentlich schlechter (2).</p> <p>In den letzten Jahren ist es gelungen, die genetischen Defekte, die mit der AML assoziiert sind, zu identifizieren und zu charakterisieren (3,4). Diese genetischen Veränderungen haben zu einer besseren Klassifikation der AML beigetragen, darüber hinaus gehören sie zu den wichtigsten prognostischen Faktoren hinsichtlich des Ansprechens auf Chemotherapie und der Heilungsraten. Von besonderer Bedeutung ist, dass ein Teil dieser genetischen Veränderungen Angriffspunkte für neue, molekular-zielgerichtete Therapien sind.</p> <p>Eines der prominentesten Beispiele der AML-assoziierten genetischen Veränderungen sind Mutationen in der Rezeptor-Tyrosinkinase FLT3. FLT3-Mutationen lassen sich bei der AML des jüngeren Erwachsenen in ca. 30% der Fälle nachweisen und sind somit eine der häufigsten Genveränderungen bei der Erkrankung. Diese Mutationen sind i.d.R. mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet. Der Einfluss auf die Prognose hängt von verschiedenen Faktoren ab, zum Beispiel ob es sich um eine sog. Interne Tandem Duplikation (ITD Mutation) oder eine</p>	

Stellungnehmer: Prof. Hartmut Döhner, Universitätsklinikum Ulm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mutation in der Tyrosinkinase-Domäne (TKD) handelt, und wie hoch die Allellast der Mutation ist („Allelic Ratio“).</p> <p>In den letzten Jahren sind eine Reihe von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), u.a. mit inhibitorischer Wirkung gegen FLT3 entwickelt worden. Man unterscheidet FLT3-Inhibitoren der ersten Generation, wie beispielsweise Midostaurin, Sorafenib, Lestaurtinib, und FLT3-Inhibitoren der nächsten Generation, wie Quizartinib, Crenolanib und Gilteritinib. TKIs der ersten Generation sind unselektiver, d.h. sie wirken auch gegen eine Reihe anderer Tyrosinkinasen, und haben eine geringere inhibitorische Wirkung. Die TKIs der nächsten Generation sind wesentlich selektiver und besitzen eine höhere molare Potenz.</p> <p>Midostaurin ist ein FLT3-Inhibitor der ersten Generation und wurde in Phase I-III klinischen Studien entwickelt. Die Zulassung von Midostaurin (RYDAPT®) basierte auf den Ergebnissen der internationalen CPKC412A2301/ RATIFY Studie: „Phase III, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Midostaurin mit Placebo zur Induktion in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin und zur Konsolidierung mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin bei Patienten 18-60 Jahre alt mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine Mutation von FLT3 aufweisen.“ (5)</p> <p>Die Studie, in der 717 Patienten mit FLT3 Mutationen randomisiert wurden, zeigte eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0.78, 95%-CI = 0.63–0.96, one-sided p-value p=0.009); das mediane Gesamtüberleben lag im Midostaurin-Arm bei 74.7 Mo (95% CI, 31.5–NE) und im Placebo-Arm bei 25.6 Mo (95% CI, 18.6–42.9); das 4-Jahres-Überleben lag im Midostaurin-Arm bei 51% und im Placebo-Arm bei 44%.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus klinischer Sicht ist bei dieser Studie primär die 4-Jahres-Überlebens-wahrscheinlichkeit zu betrachten, und weniger das mediane Überleben. Bei jüngeren Erwachsenen wird die Therapie der Erkrankung in kurativer Intention durchgeführt, typischerweise bildet sich nach ca. 3 Jahren ein Plateau der Überlebenskurve. Durch die Gabe von Midostaurin konnte die Heilungsrate um 8% verbessert werde, was m.E. in der Interpretation der Ergebnisse entscheidend ist, Angesichts der (negativen) Ergebnisse der randomisierten Studien bei der AML in den letzten Jahren ist dies als großer Erfolg zu werten ist.</p> <p>Der große Unterschied im medianen Überleben sollte nicht überbewertet werden, da der Median im Midostaurin-Arm lediglich durch zwei Ereignisse definiert wird, die nach mehr als 75 Monaten aufgetreten sind.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie sind in mehrfacher Hinsicht bemerkenswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Verbesserung des Gesamt-Überlebens</li> <li>• Signifikantes Ergebnis hinsichtlich wichtiger sekundärer Endpunkte: Ereignis-freies Überleben, Krankheits-freies Überleben; CR-Rate (sofern ein erweitertes Zeitfenster für das Ansprechen betrachtet wurde)</li> <li>• Auch Patienten, die in erster CR allogene transplantiert wurden, hatten einen signifikanten Benefit von der Midostaurin-Gabe, obwohl die Exposition gegenüber der Prüfsubstanz kürzer war</li> <li>• Patienten aller genetischen Strata (FLT3-ITD mit niedriger und hoher Allellast; FLT3-TKD Mutationen) profitierten von Midostaurin</li> <li>• Midostaurin erwies sich als sehr gut verträglich: es zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit klinisch relevanter Nebenwirkungen, wie febrile Neutropenie, Infektionen, gastrointestinale</li> </ul>	<p>Die Behandlung mit Midostaurin führte im Vergleich zu Placebo zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben und der 5-Jahres-Überlebensrate, was als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer gewertet wird. Hierbei wird insbesondere berücksichtigt, dass durch die Hinzunahme von Midostaurin zu den bisher eingesetzten Therapieregimen eine Verbesserung des langfristigen Überlebens erzielt wird, bei der es sich in Anbetracht des 5-Jahres-Zeitraums um einen potentiell kurativen Behandlungseffekt handelt.</p> <p>Bezüglich des Gesamtüberlebens: Siehe obige Ausführungen.</p> <p>Bezüglich des krankheitsfreien Überlebens zeigt sich ein Vorteil von Midostaurin im Vergleich zu Placebo. Da jedoch aufgrund der vorliegenden Definition des krankheitsfreien Überlebens und des Bruchs der Randomisierung relevante Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft und damit der Interpretation der Ergebnisse bestehen, wird das Ergebnis zum krankheitsfreien Überleben nur ergänzend herangezogen: es stützt die Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzen, die sich hierdurch aber nicht ändert.</p> <p>Der Endpunkt CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nebenwirkungen und Leber-Toxizität; einzig in der Kategorie ‚Rash or desquamation‘ zeigten sich mehr AEs im Prüfarm; aus klinischer Sicht stellen diese Hautveränderungen kein relevantes Problem dar, auch sind diese reversibel.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Midostaurin ist die erste Substanz, die seit mehr als 25 Jahren sowohl von der FDA als auch EMA für die Behandlung der AML zugelassen wurde; Midostaurin ist die erste zugelassene molekularzielgerichtete Therapie bei der AML (die APL ausgenommen).</li> </ul> <p><b>Literatur:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Döhner H, Weisdorf D, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2015;373:1136-52.</li> <li>2. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-447.</li> <li>3. Papaemmanuil E,* Gerstung M,* Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, Potter NE, Heuser M, Thol F, Bolli N, Gündem G, Van Loo P, Martincorena I, Ganly P, Mudie L, McLaren S, O'Meara S, Raine K, Jones DR, Teague JW, Butler AP, Greaves MF, Ganser A, Döhner K, Schlenk RF, Döhner H,* Campbell PJ.* Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2016;374(23):2209-21.</li> <li>4. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways. J Clin Oncol. 2017;35(9):934-946.</li> </ol>	<p>Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der RATIFY-Studie wurde der Endpunkt CR entsprechend der Cheson-Kriterien überwiegend durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen.</p> <p>Eine Validierung der CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird die CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p> <p>Bezüglich der Nebenwirkungen zeigt sich unter der Behandlung mit Midostaurin bei einzelnen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) ein erhöhtes Auftreten: exfoliative Dermatitis und Hilfsmittel-assoziierte Infektionen. Die Beurteilung der Gesamtraten und der Relevanz dieser erhöht auftretenden Nebenwirkungen ist schwierig, da im Rahmen der Induktions- und Konsolidierungstherapie eine erhöhte Anzahl schwerer unerwünschter Ereignisse, welche durch die Basis-Chemotherapie mit Cytarabin und Daunorubicin bzw. hochdosiertem Cytarabin verursacht werden, vorhanden ist. Die erhöht auftretenden unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-4 und einer Häufigkeit von &gt;10 % sind für die Patienten bedeutend, werden aber als kontrollierbar und behandelbar eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Prof. Hartmut Döhner, Universitätsklinikum Ulm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, Brandwein JM, de Witte T, Niederwieser D, Appelbaum FR, Medeiros BC, Tallman MS, Krauter J, Schlenk RF, Ganser A, Serve H, Ehninger G, Amadori S, Larson RA, Döhner H. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. N Engl J Med. 2017;377(5):454-464.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Döhner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

#### 5.4 Stellungnahme der Pfizer GmbH

Datum	01. Februar 2018
Stellungnahme zu	Midostaurin / Rydapt®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Pfizer Pharma GmbH möchte zu der am 15. Januar 2018 durch den G-BA veröffentlichten Dossierbewertung im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Midostaurin im Anwendungsgebiet der akuten myeloischen Leukämie (AML) Stellung nehmen:</p> <p>In seinem Dossier präsentiert der pharmazeutische Unternehmer unter anderem Analysen zu den wichtigen Endpunkten Rate der Komplettremission (CR-Rate) sowie ereignisfreien Überleben (EFS). Diese Endpunkte wurden vom G-BA als nicht patientenrelevant eingestuft bzw. als nicht validiertes Surrogat für patientenrelevante Endpunkte bewertet und nur ergänzend bzw. nicht dargestellt.</p> <p><u>Position</u></p> <p>Die Pfizer Pharma GmbH ist der Ansicht, dass diese Endpunkte patientenrelevant sind. Dementsprechend sollten die Ergebnisse bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Gemäß den Leitlinien von DGHO, ELN und ESMO ist das Erreichen einer kompletten Remission primäres Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit AML, da deren Nicht-Erreichung eine primäre Kuration der hämatologischen Grunderkrankung ausschließt (1–3). Darüber hinaus ist die komplette Remission (u.a.: leukämische Blasten &lt;5% der kernhaltigen Knochenmarkzellen, Thrombozyten &gt;100 G/l und</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>neutrophile Granulozyten 1,0 G/l im peripheren Blut (1–3)) definitionsgemäß mit einer partiellen Regeneration der peripheren Blutzellzahlen assoziiert, so dass ein Transfusionsbedarf für Thrombozytenkonzentrate sowie eine Hospitalisation (u. U. einschließlich sogenannter Umkehrisolationspflicht) aufgrund hochgradiger Infektionsgefährdung hiermit entbehrlich wird. Sowohl die Unabhängigkeit von Bluttransfusionen als auch die Möglichkeit einer stationären Entlassung und ambulanten weiteren Therapieführung sind patientenrelevant. Darüber hinaus korreliert die Rate der kompletten Remissionen mit dem Gesamtüberleben (2,4,5).</p> <p>Die Effektivität einer spezifischen Therapie der AML ist durch das Gesamtüberleben nur unzureichend bestimmbar und unterliegt zahlreichen Verzerrungseffekten, wie in den aktuellen ELN-Guidelines klar konstatiert wird (2). Insbesondere durch potente subsequeunte Therapien (sogenannte Salvagetherapien), die ggf. auch in mehreren Therapielinien hintereinander appliziert werden können, sowie eine Verbesserung der supportiven Therapie konnte eine Verbesserung des Outcomes von Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML erzielt werden. Hierbei ist der Parameter EFS aufgrund der Inklusion von Therapierefraktärität und Rezidiven im Sinne der Bestimmung der Effektivität der Therapie deutlich aussagekräftiger.</p> <p>Daher sind die Endpunkte CR-Rate und EFS als patientenrelevant anzusehen. Wenn sie keinerlei Relevanz hätten, müssten sie auch nicht in Teilen ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt werden.</p>	<p>Aufgrund des potentiell kurativen Therapieanspruchs der in der RATIFY-Studie durchgeführten Therapieregime zur Behandlung der zuvor unbehandelten akuten myeloischen Leukämie sind Rezidive bzw. das krankheitsfreie Überleben als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potentiellen Heilung der Erkrankung patientenrelevant. Die Durchführung einer Konsolidierungstherapie für die Vermeidung eines (schnellen) Rezidivs ist für Patienten mit einer AML zwingend notwendig. Durch die Definition des krankheitsfreien Überlebens in der RATIFY-Studie wurde ausschließlich eine bestehende Komplettremission (kurz) nach Beendigung der Induktionstherapie und nicht der Konsolidierungstherapie betrachtet. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass für einen relevanten Anteil der Patienten auch Rezidive vor Abschluss der Konsolidierungstherapie erfasst worden sind. Somit entstehen zusätzlich zu dem bereits erwähnten Bruch der Randomisierung weitere wesentliche Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft und damit der Interpretation der Ergebnisse.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daher wurde das Ergebnis zum krankheitsfreien Überleben, das einen Vorteil für Midostaurin aufzeigt, in der Gesamtbewertung lediglich ergänzend herangezogen: es stützt die Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzen, die sich hierdurch aber nicht ändert.</p> <p>Der Endpunkt CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der RATIFY-Studie wurde der Endpunkt CR entsprechend der Cheson-Kriterien überwiegend durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen.</p> <p>Eine Validierung der CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird die CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: <i>Keine</i> Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: <i>Keine</i> Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Akute Myeloische Leukämie (AML) Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: März 2017 [Zugriff 25.02.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>.
2. Fey MF, Buske C, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct 1;24(suppl 6):vi138-vi143.
3. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(4):424–447.
4. Appelbaum FR. Age and acute myeloid leukemia. *Blood.* 2006 May 1;107(9):3481–5.
5. Schaich M, Ehninger G. Diagnostik und Therapie der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen. *Onkol.* 2006 Oct;12(10):1003–11.

## 5.5 Stellungnahme des vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.02.2018
Stellungnahme zu	Midostaurin (Rydapt®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Januar 2018 die von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drug Midostaurin (Rydapt®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Midostaurin wird angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission.</p> <p>Zudem wird Midostaurin angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL).</p> <p>Die Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet AML mit FLT3-Mutation wurde auf Basis einer randomisierten Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie durchgeführt. In der zusammenfassenden Darstellung sieht der G-BA einen positiven Effekt bei Gesamtmortalität und einen negativen Effekt bei Hauttoxizitäten. Kritisch anzumerken ist, dass die G-BA-Geschäftsstelle in ihrer Bewertung eine Reihe von Endpunkten (wie Krankheitsfreies Überleben, Komplettremission oder Stammzelltransplantationen) aufgrund der angeblich fehlenden Patientenrelevanz aus seiner Nutzenbewertung ausgeschlossen hat.</p> <p>Die Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet ASM, SM-AHN oder</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MCL wurde auf Basis von einer einarmigen Phase II Zulassungsstudie und einer supportiven einarmigen Studie durchgeführt. Aufgrund der einarmigen Studien wurde vom Hersteller zusätzlich ein historischer Vergleich zu den Daten eines deutschen Patientenregisters zum Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt. In der zusammenfassenden Darstellung stellt der G-BA Ergebnisse der einarmigen Studien zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit deskriptiv dar. Im herangezogenen historischen Vergleich sieht der G-BA einen positiven Effekt beim Gesamtüberleben.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden Evidenz aus der Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle ausgeschlossen</b></p> <p>Kritisch anzumerken ist, dass die G-BA-Geschäftsstelle in ihrer Bewertung <b>Teile der zulassungsbegründenden Evidenz aus den Studien CPKC412D2201, CPKC412A2213 und RATIFY ausgeschlossen</b> hat.</p> <p>So hat die G-BA-Geschäftsstelle eine Reihe von zulassungsbegründenden Endpunkten, wie krankheitsfreies Überleben, Komplettremission oder Stammzelltransplantationen aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen, da sie als nicht patientenrelevant eingestuft wird.</p> <p>Generell ist anzumerken, dass der Ausschluss der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA selbst widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird,</p>	<p>Aufgrund des potentiell kurativen Therapieanspruchs der in der RATIFY-Studie durchgeführten Therapieregime zur Behandlung der zuvor unbehandelten akuten myeloischen Leukämie sind Rezidive bzw. das krankheitsfreie Überleben als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potentiellen Heilung der Erkrankung patientenrelevant.</p> <p>In der RATIFY-Studie war das krankheitsfreie Überleben definiert als die Zeit ab Erreichen der Komplettremission innerhalb von 60 Tagen nach dem Start der Induktionstherapie bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod des Patienten. Von den Patienten mit einer Komplettremission</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist der praktizierte <b>Ausschluss der Endpunkte damit weder nachvollziehbar noch sachgerecht.</b></p> <p>Die von der Geschäftsstelle ausgeschlossenen Endpunkte sollten daher unter Einbeziehung des medizinischen Sachverständs und der unter Berücksichtigung der realen Versorgungssituation in der Nutzenbewertung berücksichtigt und herangezogen werden.</p>	<p>innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn erreichten im Midostaurin-Arm 94,3 % und im Placebo-Arm 94,2 % der Patienten eine Komplettremission zum Ende der Induktionsphase. Bei Patienten, die nach zwei Zyklen Induktionstherapie keine Komplettremission aufwiesen, wurde das Ansprechen innerhalb von einer Woche nach der hämatologischen Regeneration erneut evaluiert. In dieser Phase erreichten 2,4 % bzw. 2,1 % der Patienten eine Komplettremission. Bei 3,3 % bzw. 3,7 % der Patienten führte eine fehlende Komplettremission bis zu diesem Zeitpunkt zum Abbruch der Studienbehandlung.</p> <p>Die Durchführung einer Konsolidierungstherapie für die Vermeidung eines (schnellen) Rezidivs ist für Patienten mit einer AML zwingend notwendig. Durch die Definition des krankheitsfreien Überlebens in der RATIFY-Studie wurde ausschließlich eine bestehende Komplettremission (kurz) nach Beendigung der Induktionstherapie und nicht der Konsolidierungstherapie betrachtet. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass für einen relevanten Anteil der Patienten auch Rezidive vor Abschluss der Konsolidierungstherapie erfasst worden sind. Somit entstehen zusätzlich zu dem bereits erwähnten Bruch der Randomisierung weitere wesentliche Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft und damit der Interpretation der Ergebnisse. Daher wurde das Ergebnis zum krankheitsfreien Überleben, das einen Vorteil für Midostaurin aufzeigt, in der Gesamtbewertung lediglich ergänzend herangezogen: es stützt die Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzen, die sich hierdurch aber nicht ändert.</p> <p>Der Endpunkt CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der RATIFY-Studie wurde der Endpunkt CR entsprechend der Cheson-Kriterien überwiegend durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen.</p> <p>Eine Validierung der CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird die CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p> <p>Für das Anwendungsgebiet der akuten myeloischen Leukämie kommen sowohl die allogene Stammzelltransplantation als auch eine konsolidierende Chemotherapie mit Cytarabin als potentiell kurative Therapieoption in Betracht. Somit stellt die Stammzelltransplantation nicht die einzige kurative Behandlungsoption dar. Aussagen zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten von Midostaurin lassen sich anhand dieses Endpunktes nicht ableiten. Da es sich um einen relevanten klinischen Parameter handelt, wird der Endpunkt ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Es wird keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

## 5.6 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	5. Februar 2018
Stellungnahme zu	Midostaurin / Rydapt®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt zum folgenden Thema Stellung:  1. Berechnung der Inzidenz	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Berechnung der Inzidenz</u></p> <p>Anmerkung Janssen:</p> <p>Zur Berechnung der Inzidenz hat der Hersteller die Daten vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) und vom Kompetenznetz Leukämie herangezogen [1]. Während die genaue Quelle der Daten vom ZfKD im Dossier nicht erwähnt wird, konkretisiert das IQWiG, dass die Inzidenz für die Gruppe „AML: ICD-10-Code: C92.0“ vom Hersteller abgefragt worden ist [1]. In der ICD-10-Klassifikation werden folgende AML-Subtypen unter der Ziffer C92.0 erfasst [2]:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Akute myeloische Leukämie, minimal differenziert</li><li>• Akute myeloische Leukämie (mit Ausreifung)</li><li>• AML1/ETO</li><li>• AML M0</li><li>• AML M1</li><li>• AML M2</li><li>• AML mit t(8;21)</li><li>• AML (ohne eine FAB-Klassifizierung) o.n.A.</li><li>• Refraktäre Anämie mit Blastenkrise in Transformation</li></ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es gibt jedoch weitere Subtypen der AML, die nicht unter der Ziffer C92.0 erfasst sind.</p> <p>Auf Seite 29/30 der Nutzenbewertung (Teil A) vom G-BA [3] wird in Tabelle 11 „Charakterisierung der Studienpopulation“, die Population der RATIFY-Studie nach WHO- bzw. nach FAB-Klassifikation dargestellt. Dort sieht man, dass Patienten mit weiteren AML-Subtypen, die nicht unter der Ziffer C92.0 abgedeckt sind, in die Studie eingeschlossen waren. Laut Tabelle 11 hatten 338 (fast 50%) der Patienten nach der FAB-Klassifikation eine M4, M5, M6 oder M7 AML. Diese vier Subtypen der AML werden unter den folgenden ICD-10-Ziffern kodiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M4 – C92.5</li> <li>• M5 – C93.0</li> <li>• M6 – C94.0</li> <li>• M7 – C94.2</li> </ul> <p>Wenn <b>mindestens</b> 47% der RATIFY-Studienpopulation <b>nicht</b> mit der ICD-10-Ziffer C92.0 abgedeckt sind, stellt sich die Frage, ob die vom Hersteller verwendeten ZfKD-Daten zu einer Unterschätzung der Inzidenz führen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Ausschluss relevanter ICD-10-Ziffern in der</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Inzidenzberechnung des Herstellers sollte bei der Festlegung der Zielpopulation berücksichtigt werden.	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.</p> <p>Unsicherheiten sind unter anderem dadurch vorhanden, dass der pharmazeutische Unternehmer, abweichend von den aktuellen Empfehlungen der EuropeanLeukemiaNet (ELN) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in der Altersgruppe der Patienten zwischen 65 und 74 Jahren ausschließlich einen ECOG Performance Status zwischen 0 und 1 für die Eignung für eine Standard-Induktionstherapie ansetzt. Des Weiteren entstehen Unsicherheiten aufgrund der ausschließlichen Verwendung von Durchschnittswerten, insbesondere für den Anteil der Patienten mit einer FLT3-positiven AML.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Midostaurin (neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie, fortgeschrittene systemische Mastozytose) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2018.
2. Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). 2018. ICD-10-GM Version 2018. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2018/block-c81-c96.htm>, abgerufen am: 2018/02/02.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2018. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Midostaurin (Teil A).

## 5.7 Stellungnahme der Daiichi Sankyo GmbH

Datum	02.02.2018
Stellungnahme zu	Midostaurin (RYDAPT®)
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH Zielstattstraße 48 81379 München Dr. Philip Lewis, Dr. Kirsten Dettmar, Dr. Hedwig Silies

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi-Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Patientenrelevanz des Endpunkts „Stammzelltransplantationen“</b></p> <p>Zur Patientenrelevanz des Endpunkts „Stammzelltransplantationen“ macht der G-BA folgende Angaben ( [4], S. 22):</p> <p><i>Die Stammzelltransplantation (SZT) gehört aus klinischer Sicht zu den Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet, stellt jedoch keinen regelhaften Standard dar. Die Therapieentscheidung für eine SZT ist im hohen Maße von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Diese Therapie weist ein kuratives Potenzial, jedoch auch bedeutsame Risiken auf, sodass selbst bei Vorliegen der notwendigen Voraussetzungen die SZT nicht die alleinige Therapieoption darstellt. Sie ist daher nicht unmittelbar patientenrelevant.</i></p> <p>Daiichi-Sankyo ist es in diesem Zusammenhang ein Anliegen, im Anwendungsgebiet Akute Myeloische Leukämie (AML) auf die hohe Patientenrelevanz des Endpunkts „Stammzelltransplantationen“ hinzuweisen.</p> <p>Der G-BA spricht selbst vom kurativen Potenzial einer Stammzelltransplantation. Für einen Patienten mit AML ist dieses von Relevanz.</p> <p>Aus Sicht von Daiichi-Sankyo ist die Berücksichtigung der Stammzelltransplantation als patientenrelevanter Endpunkt u.a.</p>	

Stellungnehmer: Daiichi-Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auch deshalb gerechtfertigt, weil die Möglichkeit der Heilung laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung der Definition eines erheblichen Zusatznutzens entspricht. Demnach heißt es in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsordnung:</p> <p><i>Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung...“[2].</i></p> <p>Ziel neuer Therapien zur Behandlung der AML sollte es sein, durch das Erreichen einer Komplettremission und eines verlängerten Krankheitsfreien Überlebens (d.h. der verlängerten Aufrechterhaltung einer Remission ohne Rezidiv), die Möglichkeit einer Stammzelltransplantation zu eröffnen. Dies gilt insbesondere dann, wenn für den Patienten noch kein passender Spender gefunden ist und kein verwandter Spender zur Verfügung steht. In seinem Abschlussbericht zur allogenen Stammzelltransplantation hat sich der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in der Konsequenz neben der autologen Stammzelltransplantation auch für einen Verbleib der allogenen Stammzelltransplantation in der Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung ausgesprochen [5].</p> <p>Eine Zusammenfassung vorliegender Evidenz zu den klinischen Vorteilen einer Stammzelltransplantation findet sich in einer Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für</p>	

Stellungnehmer: Daiichi-Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAGKBT) e.V. zum Abschlussbericht „Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Demnach wird der Stellenwert bei der allogenen Transplantation bei therapierefraktärer AML und ALL wie folgt kommentiert und mittels Evidenz zum Gesamtüberleben aus drei Studien entsprechend untermauert:</p> <p><i>„Die allogene Stammzelltransplantation stellt in dieser Situation die einzige Chance dar, den Patienten kurativ zu behandeln bzw. ein verbessertes Langzeitüberleben zu ermöglichen.“</i></p> <p>Die Autoren der Stellungnahme schlussfolgern:</p> <p><i>„So ist die Überlegenheit der allogenen Transplantation gegenüber konventioneller Therapie bei therapierefraktärer akuter Leukämie klar ersichtlich. Ein direkter Vergleich mit rein konventioneller Therapie ist aus ethischen Gründen bei einer derart kritischen Prognose natürlich nicht vertretbar - er erübrigt sich aber auch.“ [3]</i></p> <p>Sowohl die autologe als auch die allogene Stammzelltransplantation finden sich in der Folge in der Indikationsstellung für rezidierte und refraktäre AML-Patienten. Eine entsprechende Behandlung soll hierbei außerhalb klinischer Studien „nur in spezialisierten Zentren erfolgen, die über eine dafür geeignete</p>	

Stellungnehmer: Daiichi-Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Infrastruktur sowie eine dokumentierte Expertise in der jeweiligen Indikation verfügen.“ [1].</p> <p>Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) [6] spricht in ihrer Leitlinie „Akute Myeloische Leukämie (AML)“ eine klare Therapieempfehlung für eine Stammzelltransplantation aus.</p> <p>So heißt es dort in Bezug auf FLT3-ITD Patienten und einer Postremissionstherapie in der Erstlinie (siehe S. 13):</p> <p><i>„Die Erkrankung dieser Patienten kann durch Messung der minimalen Resterkrankung (MRD) anhand von mutiertem NPM1 monitoriert .. und bei molekularem Rezidiv einem Salvage-Konzept, idealerweise unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation, zugeführt werden.“</i></p> <p>Im Kontext einer Rezidivtherapie bei AML-Patienten schreibt die DGHO:</p> <p><i>„Es gibt keine prospektiven, kontrollierten Studien zur Überlegenheit einer definierten Therapiestrategie im Rezidiv der AML. Allgemeiner Konsens ist jedoch die Durchführung einer remissionsinduzierenden Reinduktionstherapie, die intermediär oder hoch dosiertes Ara-C einschließt. Für die Konsolidierung ist die allogene Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl. Sollte weder ein HLA identer Familienspender noch ein Fremdspender vorhanden sein, kann auch auf alternative Stammzellquellen, wie Nabelschnurblut oder haploidente Transplantate zurückgegriffen werden.“</i></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Im Rezidiv nach allogener SZT kann bei einer vorangegangenen Remissionsdauer von mehr als sechs bis 12 Monaten und bei chemosensitiver Erkrankung in Einzelfällen eine erneute SZT erwogen werden.“ [6]</i></p> <p>Der therapeutische Vorteil einer Stammzelltransplantation wird auch im Rahmen der RATIFY-Studie deutlich und anhand der G-BA Nutzenbewertung ersichtlich.</p> <p>So lässt sich der verstärkte Effekt der Stammzelltransplantation anhand des Vergleichs der Ergebnisse zum Überleben allgemein (HR = 0,774 [0,629; 0,953]; p = 0,0078 [4] S. 31, Tabelle 12), sowie der Ergebnisse des Gesamtüberlebens mit Zensierung bei Stammzelltransplantation (HR = 0,749 [0,554; 1,031]; p = 0,0373, [4] S. 32, Tabelle 13) dokumentieren.</p> <p>Aus diesem Vergleich ist erkennbar, dass das Signifikanzniveau des therapeutischen Effekts einer neuartigen Behandlung auf das Gesamtüberleben bei Zensierung des Effekts der Stammzelltransplantation deutlich sinkt.</p> <p>Demnach ist es aus Sicht von Daiichi-Sankyo von Bedeutung, dem singulären Effekt einer Stammzelltransplantation durch Anerkennung als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt Rechnung zu tragen.</p>	<p>Bezüglich der Rate der hämatopoetischen Stammzelltransplantationen als auch der Dauer bis zur Stammzelltransplantation sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vorhanden.</p> <p>Für das Anwendungsgebiet der akuten myeloischen Leukämie kommen sowohl die allogene Stammzelltransplantation als auch eine konsolidierende Chemotherapie mit Cytarabin als potentiell kurative Therapieoption in Betracht. Somit stellt die Stammzelltransplantation nicht die einzige kurative Behandlungsoption dar. Aussagen zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten von Midostaurin lassen sich anhand dieses Endpunktes nicht ableiten. Da es sich um einen relevanten klinischen Parameter handelt, wird der Endpunkt ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Es wird keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet.</p>

## **Patientenrelevanz des Endpunkts „Ereignisfreies Überleben“ (EFS)**

Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS), war im Rahmen der RATIFY-Studie von Midostaurin als wichtigster sekundärer Endpunkt wie folgt definiert:

*Ausbleiben einer Komplettremission in den ersten 60 Tagen nach Therapiebeginn, Auftreten eines Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache (Zeitpunkt des zuerst eintretenden Ereignisses gewertet).*

Demgegenüber wurde der Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ als einer von weiteren sekundären Endpunkten definiert als:

*Zeit ab Erreichen der Komplettremission bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod des Patienten.*

In der Nutzenbewertung von Midostaurin wird durch den G-BA keiner der beiden o.g. Endpunkte als patientenrelevant anerkannt. Dem Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ wird jedoch eine höhere Bedeutung beigemessen als dem Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“. Hierzu schreibt der G-BA ([4] S. 21):

*Der Endpunkt basiert auf Untersuchungen des Bluts und Knochenmarks. Da allein Laborparameter zur Einschätzung der Komplettremission und Vorliegen eines Rezidivs herangezogen werden, ist dieser Endpunkt nicht patientenrelevant.“*

Im Zusammenhang mit dem Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ macht der G-BA die folgende wichtige zusätzliche Anmerkung:

*„Für krankheitsfreies Überleben wurden nur Patienten betrachtet, die innerhalb der ersten 60 Tage nach Behandlungsbeginn eine Komplettremission aufwiesen.“*

Diese Anmerkung des G-BA ist aus Sicht von Daiichi-Sankyo eine nachweisliche Begründung, warum dem Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ eine höhere Bedeutung im Sinne der Patientenrelevanz beigemessen werden sollte als dem Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“.

Der Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ betrachtet lediglich diejenigen Patienten, die innerhalb von 60 Tagen eine Komplettremission erreicht haben. Um den Erfolg einer AML-Therapie jedoch abschließend bewerten zu können ist es entscheidend, die Wahrscheinlichkeit einer Komplettremission im Rahmen eines Endpunkts zu berücksichtigen. Lediglich durch das Erreichen einer frühen Komplettremission wird einem AML-Patienten die Möglichkeit einer Stammzelltransplantation und somit die Möglichkeit einer kurativen Behandlung überhaupt erst eröffnet ([6], Kapitel 6.1.1.2.2 Allogene Blutstammzelltransplantationen (SZT)).

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass das Ereignisfreie Überleben (EFS) im Anwendungsgebiet AML einen relevanten Surrogatparameter für das Gesamtüberleben insgesamt darstellt [7].

Aus Sicht von Daiichi-Sankyo lassen sich aus oben stehenden Überlegungen dreierlei Schlussfolgerungen ziehen:

- Im Anwendungsgebiet AML sollte dem Ereignisfreien Überleben (*Event Free Survival, EFS*) im Sinne der Patientenrelevanz eine höhere Bedeutung beigemessen werden als dem Krankheitsfreien Überleben (*Disease Free Survival, DFS*).
- Der aus Sicht von Daiichi-Sankyo patientenrelevante Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ sollte zudem im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Da

Die Ausführungen zum EFS werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Midostaurin nach § 35a SGB V.

Aufgrund des potentiell kurativen Therapieanspruchs der in der RATIFY-Studie durchgeführten Therapieregime zur Behandlung der zuvor unbehandelten akuten myeloischen Leukämie sind Rezidive bzw.

dieser Endpunkt neben Rezidiv oder Tod auch das Ausbleiben einer Komplettremission innerhalb der ersten 60 Tage der therapeutischen Behandlung mit berücksichtigt, findet hierdurch die Möglichkeit einer nachfolgenden kurativen Behandlung durch eine Stammzelltransplantation entscheidend Berücksichtigung.

- Auch die in der Literatur nachgewiesene Korrelation zwischen Ereignisfreiem Überleben (EFS) und Gesamtüberleben (OS) [7] unterstreicht die Bedeutung des Ereignisfreien Überlebens als patientenrelevanten Endpunkt.

Abschließend handelt es bei den Endpunkten „Stammzelltransplantation“ und „Ereignisfreies Überleben“ aus Sicht von Daiichi-Sankyo nicht um Doppelerfassungen zweier Endpunkte, da die letztendliche Durchführung einer Stammzelltransplantation indirekt auch vom Toxizitätsprofil einer Substanz abhängig ist.

Der G-BA selbst erkennt die *„besondere klinische Relevanz des Endpunkts Komplettremission“* an, welcher sich im Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ entsprechend wiederfindet.

In letzter Konsequenz sollte das Ereignisfreie Überleben aus Sicht von Daiichi-Sankyo als patientenrelevant anerkannt werden.

das krankheitsfreie Überleben als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potentiellen Heilung der Erkrankung patientenrelevant. Die Durchführung einer Konsolidierungstherapie für die Vermeidung eines (schnellen) Rezidivs ist für Patienten mit einer AML zwingend notwendig. Durch die Definition des krankheitsfreien Überlebens in der RATIFY-Studie wurde ausschließlich eine bestehende Komplettremission (kurz) nach Beendigung der Induktionstherapie und nicht der Konsolidierungstherapie betrachtet. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass für einen relevanten Anteil der Patienten auch Rezidive vor Abschluss der Konsolidierungstherapie erfasst worden sind. Somit entstehen zusätzlich zu dem bereits erwähnten Bruch der Randomisierung weitere wesentliche Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft und damit der Interpretation der Ergebnisse. Daher wurde das Ergebnis zum krankheitsfreien Überleben, das einen Vorteil für Midostaurin aufzeigt, in der Gesamtbewertung lediglich ergänzend herangezogen: es stützt die Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens, die sich hierdurch aber nicht ändert.

Der Endpunkt CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der RATIFY-Studie wurde der Endpunkt CR entsprechend der Cheson-Kriterien überwiegend durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen.

Eine Validierung der CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird die CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Beelen, D.W., Bornhäuser, M., Dreger, P., Einsele, H., Kröger, N., Passweg, J.R., und Zeiser, R., *Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT)*. 2016
2. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. 2017.
3. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. *Stellungnahme zum Abschlussbericht „Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*. 2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Midostaurin (Teil A), Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2018*. 2018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien bei Erwachsenen: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie - Abschlussbericht Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung)*. 27. März 2012. 2012: Berlin.
6. Röllig, C., Beelen, D.W., Braess, J., Greil, R., Niederwieser, D., Passweg, J.R., Reinhardt, D., und Schlenk, R.F., *Onkopedia Leitlinien: Akute Myeloische Leukämie (AML) - Leitlinie ICD-10 C92.-, ICD-10 C93.- Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. 2017, Onkopedia - Onkopedia Leitlinien.
7. Schlenk, R.F., Döhner, H., Döhner, K., Ganser, A., Heuser, M., Benner, A., Buyse, M.E., und Burzykowski, T. *Event-Free Survival Is a Surrogate for Overall Survival in Patients Treated for Acute Myeloid Leukemia*. 2015. *Blood: The American Society of Hematology* 126:3744.

## 5.8 Stellungnahme der DGHO

Datum	5. Februar 2018
Stellungnahme zu	Midostaurin
Stellungnahme von	DGHO

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

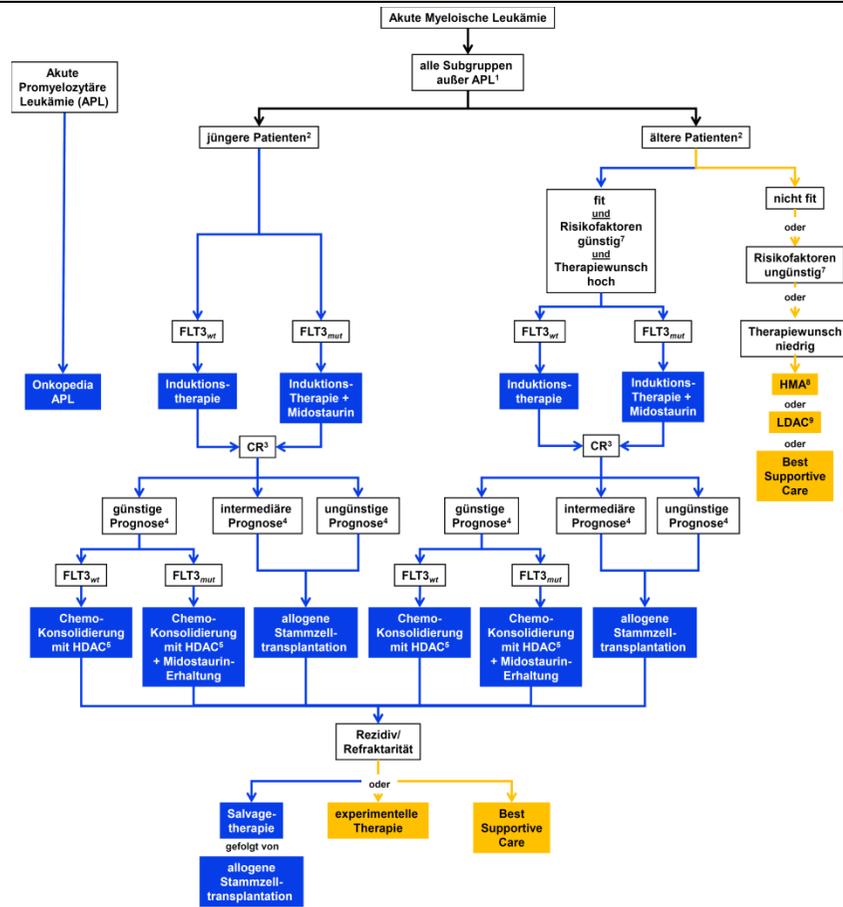
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dies ist die zweite frühe Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels zur Therapie der neudiagnostizierten akuten myeloiden Leukämie (AML) und die erste frühe Nutzenbewertung für ein Arzneimittel für die fortgeschrittene systemische Mastozytose. Midostaurin (Rydapt®) ist ein Multikinase-Inhibitor. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status in beiden Indikationen selbst den Bericht erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Midostaurin</b></p> <table border="1" data-bbox="152 810 1167 1136"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Akute Myeloische Leukämie</td> <td>-</td> <td>erheblich</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Systemische Mastozytose</td> <td>-</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <p>A Akute Myeloische Leukämie (AML)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Basis der frühen Nutzenbewertung von Midostaurin bei der AML ist RATIFY,</li> </ul>	Subgruppe	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Akute Myeloische Leukämie	-	erheblich	-	-	-	Systemische Mastozytose	-	nicht quantifizierbar	-	-	-	
Subgruppe			ZVT	pU		G-BA																	
	Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																		
Akute Myeloische Leukämie	-	erheblich	-	-	-																		
Systemische Mastozytose	-	nicht quantifizierbar	-	-	-																		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie bei Patienten im Alter zwischen 18-60 Jahren mit Nachweis einer FLT3-Mutation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Midostaurin führt in Kombination mit Cytarabin/Daunorubicin in der Induktionstherapie, in Kombination mit Hochdosis-Cytarabin und als Einzelsubstanz in einjährigen Erhaltungstherapie gegenüber den genannten Therapieformen zu einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit und vor allem der Überlebensrate nach 5 Jahren.</li> <li>• Fast alle schweren Nebenwirkungen sind auf die intensive Chemotherapie zurückzuführen, spezifisch ist eine höhere Rate von kutanen Nebenwirkungen und Anämie.</li> <li>• Die Begrenzung intensiver Chemotherapie auf Patienten &lt;60 Jahre, die noch in der Zulassungsstudie durchgeführt wurde, ist obsolet, auch in Deutschland.</li> </ul> <p>Midostaurin ist seit über 30 Jahren das erste Arzneimittel, das in einer großen randomisierten Studie zu einer Erhöhung der Heilungsrate von Patienten mit neu diagnostizierter AML führt. Midostaurin ist ein neuer Bestandteil kurativer Therapiekonzepte bei Patienten mit Nachweis einer FLT3 Mutation.</p>	
<p><b>A Akute Myeloische Leukämie</b></p> <p><b>A2. Einleitung</b></p> <p>Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach der WHO-Klassifikation anhand mikroskopischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika [1, 2]. Therapieentscheidungen werden nach dem einzelnen Patienten und seiner Krankheitsbiologie ausgerichtet. Der Therapieanspruch ist bei jüngeren und bei älteren fitten Patienten kurativ.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>A3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine Neoplasie der Myelopoese mit variabler Beteiligung myeloischer Zelllinien. Vor der Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel führte der natürliche Verlauf der AML 5 Monate nach den ersten Symptomen bei der Hälfte der Patienten und innerhalb eines Jahres bei allen Patienten zum Tode [3]. Erst nach Einführung von Daunomycin und Cytarabin wurden komplette Remissionen und Langzeiterfolge erreicht. Zwischen 1980 und 2006 zeigten dann die Ergebnisse aus randomisierten Studien einen Anstieg der mittleren Remissionsraten bei Patienten unter 60 Jahren von 66 auf 72% und einen Anstieg anhaltender Remissionen nach 4-5 Jahren von 17% auf 34%. Bei den über 60-Jährigen betrug der Anstieg 42% auf 51% Remissionen und 11% auf 15% anhaltende Remissionen [4]. Die Prognose der AML hat sich seit den 70er Jahren stetig verbessert. Dabei haben von therapeutischen Fortschritten vor allem junge Patienten profitiert [5, 6]. Den stärksten Einfluss auf die Prognose haben Alter und molekulare bzw. zytogenetische Veränderungen. Ein aktueller Therapie-Algorithmus ist in <a href="#">Abbildung 1</a> dargestellt [7].</p> <p><b>Abbildung 1: Therapie – Algorithmus der AML</b></p>	

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung  
(wird vom G-BA ausgefüllt)



Legende: → kurative Therapie; → palliative Therapie;

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><sup>1</sup> APL – Akute Promyelozytäre Leukämie</p> <p><sup>2</sup> jüngere Patienten – biologisches Alter <math>\leq 60-65</math> Jahre</p> <p><sup>3</sup> CR – komplette Remission</p> <p><sup>4</sup> Prognose – nach den Kriterien des European Leukemia Network (ELN)</p> <p><sup>5</sup> HDAC – hochdosiertes Ara-C; IDAC – intermediär dosiertes Ara-C</p> <p><sup>6</sup> IDAC – intermediär dosiertes Ara-C</p> <p><sup>7</sup> prognostisch relevante Risikofaktoren und AML Score, siehe <a href="#">Kapitel 6. 1. 1. 2.</a></p> <p><sup>8</sup> HMA – hypomethylierende Substanzen</p> <p><sup>9</sup> LDAC – intermediär dosiertes Ara-C</p> <p>Zu den prognostisch ungünstigen genetischen Veränderungen gehört die interne Tandemduplikationen im <i>FLT3</i>-Gen (FLT3 ITD). Deren Nachweis und Quantifizierung (Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient <math>&lt; 0,5</math>) gehören heute zum diagnostischen Standard bei Patienten mit AML [1, 8]. FLT3 ITD wird dabei im Kontext mit anderen genetischen Aberrationen wie NPM1 und dem gesamten Karyotyp bewertet. Eine weitere Mutation des <i>FLT3</i>-Gens (FLT3-TKD) ist prognostisch nicht relevant.</p> <p>Midostaurin ist ein Multikinase-Inhibitor, der auch FLT3 hemmt. Es ist ein semisynthetisches Derivat von Staurosporin, einem Alkaloid aus <i>Streptomyces staurosporeus</i>. Daten randomisierter Studien zu Midostaurin sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Midostaurin bei der Akuten Myeloischen Leukämie [9]</b></p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	EFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>	
Erstlinie, 18-60 Jahre	Placebo	Midostaurin	717	54 vs 59 <sup>5</sup> n. s. <sup>6</sup>	3 vs 8 0,78 p = 0,002	26 vs 74 0,774 <sup>7</sup> p = 0,009	
<p><sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>4</sup> EFÜ – ereignisfreies Überleben nach 5 Jahren, in %; <sup>5</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;</p> <p>Midostaurin wurde von der FDA im April 2017, von der EMA im September 2017 zugelassen.</p>							

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>A4. Dossier und Bewertung von Midostaurin</b></p> <p><b>A4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im klinischen Alltag ist folgender Vergleich sinnvoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Induktionschemotherapie mit Cytarabin + Daunorubicin (7+3 Schema), gefolgt von Konsolidierung mit hochdosiertem Cytarabin.</li> </ul>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Midostaurin nach § 35a SGB V.</p>
	<p><b>A4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist RATIFY, eine internationale, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Für die Studie wurden 3.277 Patienten auf FLT3 Mutationen genetisch gescreent, 717 wurden randomisiert. Deutsche Zentren waren an RATIFY beteiligt. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 7/2008 und 4/2015. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>A4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>A4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit und das ereignisfreie Überleben (EFÜ) sind sinnvolle primäre Endpunkte bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. Bei der Gesamtüberlebenszeit sind die mediane Überlebenszeit, vor allem aber die Rate von Langzeitüberlebenden nach 5 Jahren relevant. Midostaurin führt zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit von 48 Monaten. Dieser enorme Effekt ist vor allem rechnerisch durch die Separation der Überlebenskurven beim Median von 50% erklärt.</p> <p>Von klinischer Relevanz ist insbesondere die höhere Rate von Langzeitüberlebenden. Hier kann bei der AML von Heilung ausgegangen werden.</p> <p>In einer Subgruppenanalyse zeigte sich der Vorteil von Midostaurin für das Gesamtüberleben am stärksten in der Gruppe der Patienten mit FLT3-TKD-Mutation. Obgleich diese Mutation keinen negativen prognostischen Wert hat, ist sie damit für einen lebensverlängernden Effekt von Midostaurin als prädiktiv anzusehen.</p>	<p>Die Behandlung mit Midostaurin führte im Vergleich zu Placebo zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ratio = 0,77 [0,63; 0,95], einseitiger p-Wert = 0,0078). Die Größenordnung der medianen Überlebenszeit in Monaten einschließlich deren absolute Differenz kann aufgrund eines Plateaueffektes in den Kaplan-Meier-Kurven im Bereich einer Ereignisrate von 50 % nicht valide beurteilt werden.</p> <p>Patienten mit einer zuvor unbehandelten akuten myeloischen Leukämie, die drei bis fünf Jahre nach Beendigung der Behandlung kein Rezidiv aufweisen, gelten nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse als geheilt. Unter Berücksichtigung der potentiell kurativen Therapieintention und da im vorliegenden Fall die Größenordnung des Medians der Überlebenszeit nicht ausreichend sicher interpretiert werden kann, wird für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Mortalität zusätzlich die 5-Jahres-Überlebensrate herangezogen. Der Unterschied im 5-Jahres-Überleben betrug 8 % zugunsten von Midostaurin mit einem 95%-Konfidenzintervall von 15 % bis 0,7 %.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Insgesamt resultiert die Behandlung mit Midostaurin gegenüber Placebo in einem Vorteil in der Endpunktkategorie Mortalität. Die in der RATIFY-Studie eingesetzten Therapieregime werden nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse mit einer kurativen Therapieintention durchgeführt. Durch die Hinzunahme von Midostaurin wird gegenüber den bisher eingesetzten Therapieregimen eine Verbesserung des langfristigen Überlebens erzielt. Bei der Bewertung der klinischen Relevanz des festgestellten Unterschieds wird berücksichtigt, dass es sich in Anbetracht des 5-Jahres-Zeitraums um einen potentiell kurativen Behandlungseffekt handelt. Vor diesem Hintergrund wird der Effekt von Midostaurin auf die Überlebenszeit als eine beträchtliche Verbesserung gewertet.</p>
	<p><b>A4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>A4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben</b></p> <p>Die ereignisfreie Überleben bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch Tod z. B. aufgrund von Komplikationen mit in die Berechnung mit ein. Midostaurin führt zu einer signifikanten Verbesserung des ereignisfreien Überlebens.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Midostaurin nach § 35a SGB V.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>A4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Rate kompletter Remissionen liegt im Midostaurin-Arm etwas, aber nicht statistisch signifikant höher als im Kontroll-Arm.</p>	<p>Eine Validierung der CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird die CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p>
	<p><b>A4. 3. 2. 4. Lebensqualität</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. Zum Zeitpunkt des Designs dieser Studie in den Jahren 2006 – 2008 gehörten Erhebungen der Lebensqualität nicht flächendeckend zum Studienstandard.</p>	<p>Eine Bewertung des Einflusses von Midostaurin auf die krankheitsspezifische Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte nicht vorgenommen werden, da weder die Symptomatik der Patienten noch die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der RATIFY-Studie erhoben wurden.</p>
	<p><b>A4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die sehr häufigen schweren Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren im wesentlichen auf die intensive Chemotherapie mit Cytarabin + Daunorubicin zurückzuführen. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Midostaurin-Arm auftraten waren Anämie (92,7 vs 87,8%) und Exanthem (14,1 vs 7,6%). Übelkeit wurde seltener dokumentiert (5,6 vs 9,6%).</p>	<p>Bezüglich der Nebenwirkungen zeigt sich unter der Behandlung mit Midostaurin bei einzelnen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) ein erhöhtes Auftreten: exfoliative Dermatitis und Hilfsmittel-assoziierte Infektionen. Die Beurteilung der Gesamtraten und der Relevanz dieser erhöht auftretenden Nebenwirkungen ist schwierig, da im Rahmen der Induktions- und</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Konsolidierungstherapie eine erhöhte Anzahl schwerer unerwünschter Ereignisse, welche durch die Basis-Chemotherapie mit Cytarabin und Daunorubicin bzw. hochdosiertem Cytarabin verursacht werden, vorhanden ist. Die erhöht auftretenden unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-4 und einer Häufigkeit von >10 % sind für die Patienten bedeutend, werden aber als kontrollierbar und behandelbar eingestuft.
	<p><b>A5. Bericht des G-BA</b></p> <p>Der Bericht des G-BA ist detailliert. In der zusammenfassenden Darstellung werden die Verlängerung der Überlebenszeit als starker positiver Effekt, die Hauttoxizität als starker negativer Effekt, alle anderen Parameter als nicht unterschiedlich bewertet. Die Parameter ereignisfreies Überleben und Ansprechraten werden nicht ausgewertet.</p>	
	<p><b>A6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Trotz bahnbrechender Erkenntnisse zur Biologie der AML, insbesondere der genetischen Grundlagen, gab es in den letzten 30 Jahren kein neues Arzneimittel, das Heilungsrate bei dieser Erkrankung verbessert hat. Bessere Überlebensraten wurden erreicht durch den gezielten Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation in der Konsolidierung und durch die Verbesserung der supportiven Therapie. Eine Verlängerung der Überlebenszeit bei nicht kurativ behandelten Patienten wurde durch</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Decitabin und Azazitidin erreicht.</p> <p>Erste Hinweise auf eine Verlängerung der Überlebenszeit durch Multikinase-Inhibitoren boten die Daten zu Sorafenib [10, 11], dieses Arzneimittel ist bisher nicht für die AML zugelassen. Midostaurin hat eine lange Vorgeschichte. Die Zulassungsstudie startete im Jahr 2008 und war beschränkt auf Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit Nachweis einer FLT3 Mutation. Wir sehen eine Rolle von Midostaurin bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit kurativem Therapieanspruch</li> <li>- FLT3 Mutation (sowohl FLT3-ITD als auch FLT3-TKD)</li> </ul> <p>Da die Wirkungsweise von FLT3 bei der AML auch jenseits des 59. Lebensjahrs besteht und ein ungünstiger prognostischer Einfluss von FLT3-ITD im höheren Alter ebenfalls nachweisbar ist, kann ein therapeutischer Nutzen von Midostaurin auch bei Patienten ab 60 Jahren angenommen werden. Die früher übliche Altersbegrenzung intensiver Chemotherapien auf Patienten &lt;60 Jahre ist nicht mehr gültig, auch nicht in Deutschland.</p> <p>Bei Patienten ohne kurativen Therapieanspruch sehen wir keine Rolle für Midostaurin, ebenso nicht bei Patienten ohne Nachweis einer FLT3 Mutation.</p>	<p>Unter anderem durch das potentielle Vorhandensein von altersassoziierten, biologisch ungünstigen Subentitäten der AML und durch mögliche Komorbiditäten weisen ältere Patienten mit AML eine wesentlich schlechtere Prognose im Vergleich zu jüngeren Patienten auf. Da die RATIFY-Studie nur mit Patienten bis zu einem Alter von 60 Jahren durchgeführt wird, bestehen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf ältere Patienten Unsicherheiten, insbesondere auch, da die in der Studie eingesetzte Dosierung von hochdosiertem Cytarabin (3 g/m<sup>2</sup>) in der Konsolidierungstherapie nicht den Empfehlungen für ältere, „fitte“ Patienten von 1,5 g/m<sup>2</sup> entspricht. Aktualisierte Empfehlungen verweisen auch für jüngere Patienten auf eine maximale Dosierung von 1,5 g/m<sup>2</sup> Cytarabin im Rahmen der Konsolidierungstherapie.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391-2405, 2016. DOI: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544)
3. Southam CM, Craver LF, Dargeon HW et al.: A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurrence of remissions. *Cancer* January: 39-59, 1951. PMID: [14801771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14801771/)
4. Büchner T, Berdel WE, Wörmann B, et al.: Treatment of older patients with AML. *Crit Rev Oncol Hematol* 56:247-259, 2005. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2004.09.010](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2004.09.010)
5. Shah A, Andersson TM, Rached B et al.: Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol* 162:509-516, 2013. DOI: [10.1111/bjh.12425](https://doi.org/10.1111/bjh.12425)
6. Thein MS, Ershler WB, Jemal A et al.: Outcome of older patients with acute myeloid leukemia: an analysis of SEER data over 3 decades. *Cancer* 119:2720-2727, 2013. DOI: [10.1002/cncr.28129](https://doi.org/10.1002/cncr.28129)
7. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al.: Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 113:4179-4187, 2009. DOI: [10.1182/blood-2008-07-172007](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-172007)
8. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129:424-447, 2017. DOI: [10.1182/blood-2016-08-733196](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196)
9. Stone RM, Mandrekar S, Sanford BL et al.: Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 377:454-464, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1614359](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614359)
10. Röllig C, Serve H, Hüttmann A et al.: Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16:1691-1699, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00362-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00362-9)
11. Röllig C, Serve H, Hüttmann A et al.: The Addition of Sorafenib to Standard AML Treatment Results in a Substantial Reduction in Relapse Risk and Improved Survival. Updated Results from Long-Term Follow-up of the Randomized-Controlled Soraml Trial. Annual Meeting of the American Society for Hematology (ASH) 2017, Abstract.621, 2017. <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper106668.html>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Midostaurin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 19. Februar 2018  
von 11.07 Uhr bis 12.30Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH**:

Frau Dannemann  
Herr Sadic

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Daichi Sankyo Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Lewis  
Frau Dr. Silies

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Frau Dr. Kleine-Voßbeck  
Frau Yates

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Heyne  
Frau Dr. Maurberger  
Frau Mauser  
Frau Dr. Schmidt

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Reiter  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer vom **Universitätsklinikum Ulm (UK Ulm)**:

Herr Prof. Dr. Döhner

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.07 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, noch einmal für diejenigen, die jetzt neu sind, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel G-BA. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren der frühen Nutzenbewertung für Midostaurin. Es geht um zwei Anwendungsgebiete, die wir meines Erachtens am besten trennen, weil wir ja auch auf der Basis von zwei Studien diskutieren. Das erste Anwendungsgebiet ist die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie und das zweite Anwendungsgebiet die Behandlung der aggressiven systemischen Mastozytose.

Zum ersten Anwendungsgebiet haben Novartis Pharma GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, ferner Herr Professor Döhner, Universitätsklinikum Ulm, Celgene GmbH, Janssen-Cilag, Pfizer, Daiichi Sankyo und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Stellungnahmen abgegeben. Zum zweiten Anwendungsgebiet haben die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller eine Stellungnahme abgegeben.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für Novartis, also für den pharmazeutischen Unternehmer, müssten Herr Heyne, Frau Dr. Maurberger, Frau Mauser und Frau Dr. Schmidt da sein – sie sind da. Weiter müssten Herr Professor Wörmann und Herr Professor Reiter für die DGHO da sein – sie sind anwesend –, dann Herr Professor Döhner vom Universitätsklinikum Ulm – ja –, Frau Dannemann und Herr Sadic für Celgene – sie sind da –, Herr Dr. Lewis und Frau Dr. Silies für Daiichi – jawohl –, dann Frau Dr. Kleine-Voßbeck und Frau Yates für Janssen – ja –, und Herr Rasch und Herr Werner sind auch wieder beide da. – Ist noch jemand hier, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann will ich die üblichen geschäftsleitenden Hinweise geben: Wir führen Wortprotokoll. Bitte nennen Sie deshalb jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution, wenn Sie das Wort ergreifen.

Ich rufe zunächst das Anwendungsgebiet A auf, also die akute myeloische Leukämie. Hier müssten wir uns schwerpunktmäßig, nachdem der pharmazeutische Unternehmer einleitende Bemerkungen zur Dossierbewertung gemacht hat, über die Relevanz des Unterschiedes in der 5-Jahres-Überlebensrate unterhalten, insbesondere vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit weiterer Therapieoptionen. Weiter ist spannend, inwieweit sich die Ergebnisse der RATIFY-Studie auf Patienten älter als 60 Jahre übertragen lassen. Die EMA hat ja hier die Durchführung einer Studie mit älteren Patienten gefordert. Hierzu wird irgendwann im Jahre 2023 mit einem finalen Studienbericht gerechnet. – Das sind die beiden Punkte, die aus meiner Sicht hier wichtig wären; das soll natürlich nicht abschließend sein.

Anschließend würden wir uns dem Anwendungsgebiet B zuwenden. – Wer möchte für den pU zum Anwendungsgebiet A einführen? – Bitte schön, Frau Dr. Schmidt.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit einer Einleitung. Ich konzentriere mich jetzt, wie Herr Professor Hecken vorgeschlagen hat, auf das Anwendungsgebiet der akuten myeloischen Leukämie. Hierfür ist Midostaurin für die FLT3-mutierten Patienten zugelassen. Die akute

myeloische Leukämie ist eine seltene Erkrankung, die innerhalb von kurzer Zeit zum Tode führt. Das Therapieziel in der AML – dies müssen wir uns meines Erachtens immer wieder ins Bewusstsein rufen – ist der kurative Ansatz. Das Ziel ist, die Überlebensrate zu erhöhen und die Patienten zu heilen. Patienten, die nach drei Jahren kein Rezidiv haben, gelten als geheilt.

Seit 25 Jahren herrscht Stillstand in der Therapie der AML; die Hochdosis-Chemotherapie ist die Standard-Chemotherapie. Jetzt liegen uns mit der RATIFY-Studie in der AML Ergebnisse aus der größten randomisierten kontrollierten Studie dieser Indikation vor; sie sind unserer Auffassung nach einzigartig. In der RATIFY-Studie wurde die Midostaurin-Therapie zusammen mit der Hochdosis-Chemotherapie versus Hochdosis-Chemotherapie alleine verglichen; der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Hier zeigt sich ein erheblicher und signifikanter Vorteil von Midostaurin im Vergleich zur Standardtherapie. Durch die Gabe von Midostaurin sind im Vergleich zur Standardtherapie nach fünf Jahren mehr Patienten noch am Leben, und diese gelten als geheilt. Das Risiko zu versterben ist daher durch Midostaurin signifikant um 23 Prozent reduziert.

Wenn wir uns das Nebenwirkungsprofil anschauen, so ist dieses Profil im Allgemeinen mit der Standardtherapie vergleichbar. Wenn man sich insbesondere drei Kategorien anschaut, und zwar die unerwünschten Ereignisse Grad 3/4, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, so gibt es keinen signifikanten Unterschied in beiden Armen. Es gibt zwei Nebenwirkungen, die im Midostaurin-Arm einen Unterschied aufweisen: Das ist zum einen die katheterassoziierte Infektion und zum anderen die exfoliative Dermatitis. Aber in der Gesamtschau – das ist meines Erachtens auch besonders in der onkologischen Studie – zeigen sich hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils von Interventions-Arm und Vergleichs-Arm keine oder nur geringe Unterschiede.

Midostaurin ist somit als neuer Therapiestandard zur Behandlung der FLT3-mutierten AML zu bewerten. Es führt zu einer erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlebens und ist dabei mit dem bisherigen Therapiestandard in Bezug auf die Verträglichkeit vergleichbar. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Dann schaue ich in die Runde. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage zu einem Punkt, den auch Professor Hecken in den einführenden Worten schon ansprach, nämlich zur Übertragbarkeit dieser doch guten und, was das mediane Überleben betrifft, formal sogar spektakulären Ergebnissen beim Gesamtüberleben auf ältere Patienten. In der Zulassungsstudie waren ja Patienten ab 60 Jahre ausgeschlossen, das mediane Alter lag bei 45 Jahren. Ich habe mir sagen lassen – vielleicht könnten Sie auch dazu noch etwas sagen –, zu dem Zeitpunkt, als die Studie geplant wurde, sei es noch eher üblich gewesen, ältere Patienten nicht so intensiv zu behandeln. Jetzt ist meine Frage: Die Dosierungen, die in der Studie verwendet wurden, waren jeweils an der Obergrenze der Zulassung, in der Induktionsphase mit 200 mg und in der Konsolidierungsphase mit 3 g pro Kubikmeter Körperoberfläche. Das ist ja eigentlich die Obergrenze der Dosierung für junge fitte Patienten, wenn ich das richtig verstanden habe.

Jetzt ist meine Frage: Wie sehen Sie vor diesem Hintergrund die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf ältere Patienten, zumindest auf diejenigen, die überhaupt für eine intensive

Induktionstherapie geeignet sind? Wie sehen Sie den dortigen Stellenwert auch vor dem Hintergrund der doch sehr viel schlechteren Prognose von älteren Patienten mit einer AML? Das unterscheidet sich ja erheblich beim 5-Jahres-Überleben von jüngeren, ich glaube, 3,3 bis 8 Prozent versus 50 Prozent. Dazu würde ich gerne etwas hören.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der erste Punkt ist wichtig bezüglich der Überlebenszeit. Wir reden hier wirklich über Heilung. Das ist anders als bei vielen anderen Verfahren. Hier kann man ein schönes Beispiel haben, dass die mediane Überlebenszeit vielleicht nicht der beste Parameter ist, weil nun gerade der Cut bei 50 war. Dass es so ist, passt uns sehr gut, sodass wir eben sagen: Neben dem Hazard Ratio ist hier auch die Überlebensrate relevant. Wir haben es jetzt öfter bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren diskutiert. Wir hätten es gern auch bei vielen anderen Erkrankungen, dass wir darüber so reden könnten.

Der inhaltlich wichtige Punkt ist: Auch bei dieser Entität glauben wir, dass ein Cut von 60 Jahren heute den Patienten nicht mehr gerecht wird. Zum einen ist es nicht mehr die adäquate Diskriminierung zwischen Jüngeren und Älteren, und zum anderen halten wir biologische Parameter für sehr viel relevanter als gerade das Kriterium 60 Jahre. Jetzt haben wir das Glück, dass Professor Döhner mit seiner Studiengruppe an der Studie für über 60-Jährige teilnimmt. – Hartmut, darf ich dir das geben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Döhner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm):** Zum einen möchte ich bestätigen, was Herr Dr. Wörmann gesagt hat, dass wir uns in den letzten Jahren eigentlich zusehends von dieser Altersgrenze – jünger als 60, über 60 – verabschiedet haben und wir im Prinzip nur noch evaluieren, ob ein Patient für eine intensive Chemotherapie eligibel ist, intensiv sprich drei plus sieben, also Daunorubicin- und Cytarabin-basiert. Das ist meines Erachtens das entscheidende Kriterium, an dem wir uns heute orientieren.

Zur Datenlage: Wir haben nach der RATIFY-Studie eine akademische Studie innerhalb unserer Studiengruppe, der deutsch-österreichischen AMLSG, initiiert. Die Studie hat mittlerweile ihre Rekrutierung abgeschlossen – auch eine große Studie, 440 Patienten –, und im Unterschied zur RATIFY-Studie haben wir auch Patienten über 60 Jahre aufgenommen. Wir haben im Rahmen des Zulassungsprozesses gerade für das CHMP-Meeting bei der EMA eine sogenannte Propensity-Score-Waiting-Analyse durchgeführt. Das heißt, wir haben die Ergebnisse aus der laufenden Midostaurin-Studie mit Patienten über 60 Jahre – einer einarmigen Studie, wie ich hinzufügen muss – mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Die Hazard Ratio lag bei 0,49. Die Ergebnisse bei den älteren Patienten sind in unserer Analyse also noch eindrucksvoller, als es im Rahmen der RATIFY-Studie gezeigt wurde. Unsere Ergebnisse bestätigen: Bei den unter 60-Jährigen haben wir identische Ergebnisse zur RATIFY-Studie. Das sind meines Wissens die einzigen Daten, die derzeit zur Verfügung stehen; diese Daten haben wir bereits zweimal vorgestellt, und zwar beim letzten und vorletzten Kongress der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank erst einmal, dass Sie uns hier die neuen Ergebnisse vorstellen. Meine Frage bezog sich eigentlich etwas mehr auf die RATIFY-Studie. Sie haben

jetzt dargelegt, dass Sie sozusagen mit einem historischen Propensity-Score gematchten Vergleich in einer wissenschaftsgetriebenen Studie festgestellt haben, an der Sie beteiligt sind, dass ältere eher noch besser profitieren als jüngere. Aber meine Frage bezog sich, weil wir ja diese Studie hier heranziehen, eigentlich darauf, inwieweit die Ergebnisse dieser Studie übertragbar sind. Hier haben wir neben dem Ausschluss der älteren Patienten auch die Besonderheit, dass diese hohen Dosierungen, die an der Obergrenze waren, verwendet wurden. Das ist einfach noch einmal meine Frage; denn diesen Vorteil beim Gesamtüberleben sehen wir unter diesen hohen Dosierungen. Jetzt ist meine Frage, inwieweit sich die Ergebnisse übertragen lassen, auch vor dem Hintergrund, dass Sie, Herr Professor Döhner, selber in der Stellungnahme – wahrscheinlich, noch bevor die Ergebnisse vorlagen, wenn ich das richtig verstanden habe – geäußert haben, dass die Resultate bei älteren Patienten eher schlechter seien.

**Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm):** Das ist sicherlich ein wichtiger Punkt, den Sie ansprechen; aber auch hier hat sich die Datenlage geändert: RATIFY wurde 2006/2007 designt, also vor über zehn Jahren. Konsensus ist heute in der wissenschaftlichen Community, dass wir nicht mehr diese hohen Dosen an Cytarabin verwenden; die genannte 3-g-Dosis ist heute nicht mehr Standard. Wir haben im letzten Jahr die Empfehlungen des europäischen Leukämienetzes, des European Leukemia-Net, aktualisiert, in „Blood“ 2017 publiziert. Hier haben wir die Dosis für das Cytarabin, also für das sogenannte höher dosierte Cytarabin, angepasst, weil verschiedene randomisierte Studien zeigten, dass es im Vergleich zur niedrigeren Dosis, der 1,5-g-Dosis, keinen Vorteil hat, wenn man die 3-g-Dosis einsetzt. Heutiger Standard in der Konsolidierung, auch bei jüngeren Patienten, ist nicht mehr die hohe 3-g-Dosis, sondern maximal eine 1,5-g-Dosis. Es ist auch durch pharmakologische Daten belegt, die eigentlich schon relativ alt sind, aus den 80er-/90er-Jahren stammen, dass man mit höheren Cytarabin-Dosen intrazellulär eigentlich keine weiteren Effekte mehr erzielt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Ich würde gleich bei der Dosierung anschließen und hätte dann auch noch einmal eine Frage zum Alterskomplex. Es gibt ja die Analyse von Burnett et al., die herausgefunden hat, dass Patienten mit FLT3/ITD-mutierten AML-Subtypen besser auf Daunorubicin in der Dosierung von 90 mg pro Quadratmeter ansprechen. Da würde mich jetzt interessieren, wie Sie damit in der Versorgung umgehen. Also, wenn Sie einen Patienten jetzt ohne Midostaurin mit der klassischen 7 + 3-Induktion behandeln, verwenden Sie dann die 60 mg Daunorubicin, oder würden Sie mit 90 mg therapieren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Döhner.

**Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm):** Auch hier ist meines Erachtens weitgehender Konsens in der Community, dass wir bei der 60-mg-Dosierung bleiben. Wenn Sie die Studie von Burnett betrachten, müssen Sie zum Ersten betrachten: Wie ist die kumulative Anthracycline-Dosis? Sie war in der MRC-Studie anders. Zum Zweiten ist es eine retrospektive Subgruppenanalyse, die unseres Erachtens den Standard of Care nicht verändern sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend, Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Ich habe dann noch eine andere Frage zu dem Alterskomplex. Wir müssen, wenn wir die Daten aus der Studie mit Patienten, die im Median 45 Jahre alt waren, auf

diejenigen Patienten extrapolieren wollen, die älter als 60 Jahre waren, auch betrachten, dass sich die Biologie der AML verändert. Darauf sind Sie auch im Dossier eingegangen. Sie haben mit Verweis auf die Publikation von Papaemmanuil darauf hingewiesen, dass Patienten mit komplexen Karyotypen, die ja bei Patienten im höheren Alter häufiger vorkommen, relativ selten mit FLT3-Mutationen vergesellschaftet sind. Allerdings gibt es ja auch den relativ neuen Subtyp mit Mutationen in der Chromatin- und Splicing-Gruppe, der ebenfalls bei Patienten mit höherem chronologischem Alter häufiger auftritt. Dieser Subtyp ist ja relativ häufig oder zu 15 Prozent mit FLT3-Mutationen vergesellschaftet. Wie viele von diesen Patienten waren denn in der RATIFY-Studie? Haben Sie dazu Daten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Döhner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm):** Wir führen diese Analysen gerade durch. Das ist Teil des Post-Marketing-Commitment. Seitens der FDA hat Novartis die Auflage bekommen, ein Targeted Sequencing der Proben durchzuführen. Das ist nicht ganz unaufwendig. Wir haben den Informed Consent, das Einverständnis, von 500 der 717 Patienten, und wir führen diese Analysen derzeit gerade in unserem Labor in Ulm durch. Das gestaltet sich insofern etwas schwierig, weil wir das Okay vom CTEP NCI bekommen mussten, um diese Analysen durchzuführen. Wir haben die amerikanischen Proben erst vor drei Wochen bekommen. Aber wir werden diese Daten generieren. Die Deadline für Novartis ist, glaube ich, Ende Mai. Bis dahin müssen wir diese Daten generiert haben; dann haben wir diese Daten auch zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung, Herr Wörmann, weil Sie sich gemeldet haben.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das sind extrem spannende Fragen, die Sie stellen; aber es ist trotzdem hypothesengenerierend. Die Frage ist ja: Gibt es Patientengruppen, die auch von Midostaurin profitieren, außer denen, die hier mit der FLT3-Mutationen hineingenommen werden? Das ist meines Erachtens eine höchst spannende Frage. Wir haben ja nicht die Unterschiede, die wir zum Beispiel bei CML haben – 90 Prozent sprechen an, die anderen sprechen nicht an – oder bei Lungenkarzinom mit einer ganz klaren Treibermutation. Vielmehr ist es hier ein klarer Überlebensvorteil. Trotzdem ist es ein sehr viel bunteres Bild, was man an den Remissionsraten sieht. Deswegen ist meiner Meinung nach die Frage, was als Nächstes kommt, spannend; aber es würde auch die Antwort von Herrn Döhner auf die erste Frage wiederholen: Das wird den Standard hier nicht ändern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich hätte noch eine Frage, speziell an die medizinischen Experten, die den Endpunkt Disease-free Survival betrifft. Sie haben ja zu Beginn noch einmal ganz klar ausgeführt, dass es sich bei der AML um eine potenzielle kurative Intention handelt; so steht es auch in den Leitlinien. Es ist also keine palliative Intention. In der Nutzenbewertung wurde das Disease-free Survival trotzdem nur ergänzend dargestellt, da es sich um Laborparameter handele. Nun ist meine Frage dazu: Hier handelt es sich ja per definitionem um eine maligne Erkrankung des blutbildenden Systems. Das ist ja nicht primär eine Erkrankung mit Organbefall, der sekundär auftreten kann; gut, das wird bei den Kriterien für einen Progress auch erfasst. Jetzt ist meine Frage: Behandelt man bei der AML erst dann,

wenn man sicht- oder spürbare Symptome hat, oder behandelt man bereits – ich möchte das einfach noch einmal bestätigt haben – in dem Moment, da man zum Beispiel über 5 Prozent Blasten im Knochenmark hat, zirkulierende Blasten im Blut oder auch extramedulläre Manifestationen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** AML gehört nun wirklich zu den Erkrankungen, die in der Regel symptomatisch sind, schrecklicherweise in der Regel schon innerhalb weniger Wochen. Es gibt wenige Patienten mit einer Vorerkrankung, also mit myelodysplastischem Syndrom, die in AML übergehen, sekundäre AMLs, bei denen man Patienten in der Überwachung hat, die dann eine volle AML haben. Aber hier sind es Patienten, die wirklich krank sind. Insofern passt das meines Erachtens nicht zu dem, was man sonst manchmal sieht, dass man nur nach Bild vorgeht.

Der Punkt mit Disease-free Survival ist für uns ein sehr kritischer. Der Punkt bei der AML ist, dass aufgrund der Therapie – intensive Chemotherapie – ein kleiner Teil von Patienten an Folgen der Therapie stirbt. Diese Rate ist in letzter Zeit kleiner geworden, weil die supportive Therapie besser geworden ist. Trotzdem haben wir therapiebedingte Todesfälle. Das überlappt sich mit der Krankheit, die zu schnell fortschreitet, bevor wir erreicht haben, dass die Therapie wirksam ist. Insofern ist es, um ein Medikament einzuschätzen, wichtig, dass wir nicht nur Overall Survival angucken, sondern auch diejenigen herausixen, die aus anderen Gründen versterben, um zu erfassen, ob wir wirklich über einen Effekt auf die Krankheit reden. Das ist krankheitsfreies Überleben, und deswegen ist das für uns ein kritischer Endpunkt.

**Frau Dr. Müller:** Sehen Sie eine Relevanz, obwohl wir ein Overall Survival zeigen könnten, auch für den Endpunkt Disease-free Survival explizit?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben das schrecklicherweise ja am meisten bei der allogenen Transplantation erfahren. Da haben wir gelernt: Bei allogener Transplantation kommt immer heraus, dass das krankheitsfreie Überleben besser ist; aber trotzdem war das Overall Survival in den ersten Studien nicht besser, weil Patienten an Komplikationen verstorben sind. Wir halten es für extrem wichtig, das herauszudifferenzieren, woher der Endpunkt Overall Survival kommt, von Krankheit oder von Nebenwirkungen oder von Toxizität. Deswegen ist das bei der AML üblich, das immer als – – Für uns ist das ein höchst relevanter Endpunkt.

**Frau Dr. Müller:** Letzte Nachfrage – Sie haben es ja schon klar gesagt –: In der Regel wird sozusagen mit Veränderung des Blutbildes die Erkrankung auch symptomatisch. Aber wenn Sie jetzt einen solchen Zufallsbefund hätten – das kommt ja vor –, weil irgendetwas auftritt, wäre dann eine imperative Therapieindikation da, oder würden Sie warten?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Auf keinen Fall.

**Frau Dr. Müller:** Auf gar keinen Fall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

**Frau Dr. Müller:** Das war die entscheidende Frage. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** In der RATIFY-Studie sind ja leider keine Daten zur Lebensqualität erhoben worden; das empfinden wir als bedauerlich. Vielleicht können Sie dazu noch einmal kurz Stellung nehmen. Zudem würde mich interessieren, ob denn in dieser neuen Studie Daten zur Lebensqualität erhoben worden sind, und wenn ja, wann da mit Daten zu rechnen ist? Eine weitere Frage wäre, ob Sie auch ein ähnliches Programm für Patienten unter 18 Jahren haben, also für Kinder. Oder spielt da die FLT3 gar keine Rolle?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Mauser.

**Frau Mauser (Novartis):** Ich würde die Frage gerne aufnehmen und zum Teil dann auch an meine Kollegin übergeben.

Zu Ihrer ersten Frage, was die fehlenden Daten zur Lebensqualität angeht: Es ist so, dass wir in dem Fall ebenfalls bedauern, dass wir die Daten nicht haben. Man kann es natürlich ein Stück weit damit erklären, dass die Studie eben, wie schon erwähnt, zu einem sehr frühen Zeitraum geplant war, also 2006/2007, als einfach die Lebensqualität noch nicht den gleichen Stellenwert hatte wie sie ihn heutzutage hat. In einer von uns weiterführend geplanten Studie, die Midostaurin bei anderen Mutationen der AML untersucht, haben wir die Erhebung der Lebensqualität geplant; sie wird auch ein Bestandteil dieser Studie sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wann ist mit Ergebnissen dieser geplanten Studie zu rechnen? – Frau Maurberger.

**Frau Dr. Maurberger (Novartis):** Die Studie soll jetzt im Mai starten, und wir erwarten dann erste Ergebnisse 2021/23. – Vielleicht noch zur Frage nach der Kinderstudie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar.

**Frau Dr. Maurberger (Novartis):** Ja, es ist auch eine Studie bei pädiatrischer AML geplant. Derzeit wird das Studienprotokoll noch mit der EMA diskutiert, aber auch hier ist Ziel, die Studie dieses Jahr zu starten, auch in Deutschland.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller. – Ach so, Entschuldigung, Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Mich interessiert in Bezug auf die laufende Studie noch, ob es da auch Lebensqualitätsdaten gibt und wann mit Ergebnissen zu rechnen ist.

**Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm):** Den Punkt bezüglich Lebensqualität möchte ich vielleicht etwas relativieren. Lebensqualität spielt heute sicherlich eine größere Rolle als vor zehn Jahren; aber unsere Erfahrung ist, dass die Lebensqualitätsmessungen bei dieser Erkrankung, bei intensiv behandelten AML-Patienten, nicht wirklich sehr informativ sind. Sie bekommen dann letztlich ein Read-Out, ob ein Patient allogot transplantiert ist oder nicht, weil die Patienten nach allogener Transplantation eine erheblich schlechtere Lebensqualität als diejenigen Patienten haben, die nach konventioneller Chemotherapie geheilt sind. Insofern glaube ich nicht, dass die Evaluation der Lebensqualität in der RATIFY-Studie uns wirklich weitergebracht hätte. Wir machen das in unserer laufenden Studie; aber es ist eine einarmige Studie. Insofern erwarte ich da auch keine wirklich informativen Ergebnisse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich als Nächste Frau Müller und dann Herrn Nocon von der FB Med.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe an die medizinischen Experten noch eine Frage zur Arzneimittelsicherheit. Insgesamt haben wir ja vergleichbare Raten an Nebenwirkungen; aber besonders fällt die Hauttoxizität auf. Da frage ich einfach, wie Ihre klinischen Erfahrungen sind, ebenso danach – das schlägt jetzt eine Brücke zu anderen Indikationen –, wie Ihre Erfahrungen in anderen Indikationen sind, zum Beispiel der aggressiven systemischen Mastozytose.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Döhner.

**Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm):** Für uns ganz entscheidend ist, dass wir keine signifikanten Unterschiede in den wirklich klinisch relevanten Nebenwirkungen sehen: Das ist die febrile Neutropenie, das sind die schweren Infektionen, das sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen. Hautreaktionen sind für uns nicht wirklich ungewöhnlich. Sie müssen auch Folgendes berücksichtigen: Viele Hautreaktionen werden durch Antibiotika und Antimykotika verursacht, die die meisten Patienten einmal oder wiederholt bekommen. Allopurinol zur Harnsäuresenkung ist ein gängiges Medikament, das Hauterscheinungen hervorruft. Klinisch relevante Hauterscheinungen haben wir nicht wirklich gesehen. Wichtig zu betonen ist auch, dass dann, wenn Hauterscheinungen entstehen, sie vollständig reversibel sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Nocon, FB Med, und dann Herr Kuhn.

**Herr Nocon:** Ich habe noch eine Frage zu den finalen Auswertungen, die ja früher als ursprünglich geplant durchgeführt wurden. Könnten Sie vielleicht noch einmal kurz die Begründung dafür erläutern und vor allen Dingen auch sagen, welche Rolle das Cancer Therapy Evaluation Program dabei hat? Vielleicht können Sie noch etwas zu den nachfolgenden Auswertungen sagen, die in der Stellungnahme noch berichtet werden, also die Frage beantworten, wie viele Auswertungen danach noch kommen oder inwieweit noch welche zu erwarten sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Mauser.

**Frau Mauser (Novartis):** Zu Ihrer ersten Frage bezüglich des finalen Datenschnitts ist zu sagen, dass der finale Datenschnitt am 1. April 2015 durchgeführt wurde, weil man eine sehr lange Zeit beobachtet hat, innerhalb derer keine Ereignisse mehr aufgetreten sind. Das war ein langer Zeitraum von sechs Monaten, in dem kein Ereignis mehr auftrat, weswegen dann in einem gängigen Vorgehen dieser Datenschnitt zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt wurde. Der genaue Zeitpunkt, dieses Datum 1. April 2015, wurde von dieser Behörde festgelegt, die quasi zur Gesundheitsbehörde in den USA gehört. Es war keine Entscheidung, die von Novartis oder von der Studie selber getrieben war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage?

**Herr Kulig:** Ja, Nachfrage. – Zu den von Herrn Nocon vorhin schon angesprochenen weiteren Datenschnitten, die Sie jetzt in der Stellungnahme beigelegt hatten, auch noch einmal eine Kleinigkeit, falls wir sie verwerten sollten: Da haben Sie die Überlebensraten,

aber leider nicht die absolute Anzahl der Todesfälle angegeben; das würde also noch fehlen. Aber die Frage ist: Wie kommen diese Datenschnitte zustande? Sie sind alle aus dem Jahr 2016 und hätten ja auch zur Dossiereinreichung schon vorliegen müssen/können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Mauser.

**Frau Mauser (Novartis):** Ja, hierzu ist zu sagen, dass eben der im Dossier dargestellte Datenschnitt vom 1. April 2015 den finalen Datenschnitt der Studie darstellt. Die weiteren Analysen, die wir noch in der Stellungnahme nachgereicht haben, stellen hier supportiv durchgeführte Analysen dar. Wie man sehen kann, unterstützen sie auch den vorhandenen Zusatznutzen, der sich in dem finalen Datenschnitt gezeigt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn, bitte. – Ach so, Nachfrage.

**Herr Kulig:** Nachdem Sie ja jetzt gesagt haben, sie unterstützen sie, das seien weitere Datenschnitte, ist die Frage: Wie kommen sie zustande, also wie werden sie getriggert? Machen Sie jetzt immer so in einem Abstand von einem halben Jahr einfach mal Datenanalyse? Ich sage es jetzt einmal so salopp. Es interessiert uns einfach, wie sie zustande kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal Frau Maurberger.

**Frau Dr. Maurberger (Novartis):** Ich kann jetzt nur zum Datenschnitt im Jahr 2016 etwas sagen. Es wurde eben durchgeführt, um für die Publikation, die im *New England Journal of Medicine* noch publiziert worden ist – – Ein Grund, warum eventuell hier noch Datenschnitte gemacht worden sind, ist, dass die RATIFY-Studie eben nicht nur von Novartis durchgeführt wurde; vielmehr ist das in Nordamerika eine vom Investigator Initiated Studie, sodass die CALGB – das ist die Studiengruppe, die sie durchführt – hier auch die Datenhoheit hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Für uns wäre es natürlich wichtig – unabhängig davon, ob sich die Ergebnisse dadurch ändern –, für die Nutzenbewertung dann einen aktuellen Datenschnitt auch im Dossier zu haben. Deswegen gab es bei uns jetzt schon die Verwunderung, warum jetzt noch einmal zwei wie auch immer zustande gekommene Datenschnitte, die ja jetzt auch schon knapp eineinhalb Jahre oder zwei Jahre alt sind, mit der Stellungnahme nachgeliefert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann nehmen wir diese Verwunderung zu Protokoll. – Herr Kuhn und dann Herr Gehrman.

**Herr Kuhn:** Ich habe noch einmal eine Frage hinsichtlich der Biologie, wahrscheinlich auch eher hypothesengenerierend; aber mich würde interessieren, wie Sie das einschätzen. Der pU hat ja im Dossier im Modul 4 einen Forest Plot für die unterschiedlichen AML-Subentitäten nach WHO vorgelegt; auch im Supplementary Appendix der Publikation findet sich das. Da sticht insbesondere die Subentität mit Core-Binding Factor beta-myosin-11 Mutation hervor, also diese Inversion 16- oder Translokation(16;16)-Patienten, die mit 2,51 ein deutlich schlechtes Hazard Ratio für das Gesamtüberleben haben. Jetzt ist ja bekannt, dass diese Subtypen häufig mit einer NRAS-Komutation assoziiert sind. Würden Sie diese

Hypothese auch so einschätzen oder diskutieren Sie das, dass die Patienten eventuell nicht von dem Tyrosinkinase-Inhibitor profitieren? Es ist ja für andere Tyrosinkinase-Inhibitoren oder Kinasehemmer bekannt, dass Mutationen im Pathway letztendlich dazu führen, dass die Tyrosinkinase-Hemmung dann nicht mehr effektiv ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Döhner.

**Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm):** Zum einen muss man meines Erachtens berücksichtigen, dass die Zahl der Patienten mit Core-Binding-Factor-Leukämie in der Studie sehr gering ist. Daraus Schlüsse bzw. Konsequenzen zu ziehen, halte ich für schwierig. Zum anderen müsste ich in unserem Datensatz nachschauen; aber NRAS- und FLT3-Mutationen kommen relativ selten gemeinsam vor. Das sind zwei unterschiedliche Pathways, die dann aktivierende Mutationen haben. Wir werden also kaum Patienten haben, die sowohl eine FLT3-ITD als auch eine NRAS-Mutation haben. Aber ich glaube, das Hauptargument ist die wirklich sehr, sehr kleine Zahl an Patienten mit Inversion 16.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Gehrmann.

**Herr Gehrmann:** Ich habe eine Frage zur Subgruppe Geschlecht in der RATIFY-Studie. Man sieht im Forest Plot erhebliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern in Bezug auf Overall Survival. Nun gibt es allerdings in der Analyse keine Signifikanz bei Behandlung mal Geschlecht bei dem Interaktionsterm. Allerdings sieht man: Die Analyse ist so gerechnet worden, dass zusätzlich noch eine Interaktion – – Es kommt auch noch der Interaktionsterm mit FLT3-Stratum, Behandlung FLT3-Stratum, und dann noch einmal ein zweifacher Interaktionsterm – Behandlung, Geschlecht und FLT3-Stratum –, der dann signifikant ist.

Dazu habe ich zwei Fragen. Die erste ist: Warum haben Sie das Modell so komplex gerechnet, dass Sie auch eine zweifache Interaktion gemacht haben, mit Geschlecht und FLT3-Stratum? Die zweite Frage ist: Wenn Sie das so gerechnet haben, gibt es dann Subgruppenanalysen zu diesem – ich frage danach, weil Behandlung mal Geschlecht mal FLT3-Stratum ja signifikant ist –, wenn das begründbar ist, dass das Modell so passt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Heyne.

**Herr Heyne (Novartis):** Was Sie da ansprechen, ist dieser scheinbar sichtbare Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Grundsätzlich muss man sagen, dass wir uns in einem solchen Fall natürlich vorrangig diesen primären Interaktionstest Geschlecht mal Behandlung angucken, um herauszufinden, ob eben Geschlecht einen konfundierenden Faktor in der Analyse darstellt. Das ist nicht der Fall. Der p-Wert des Interaktionstests Geschlecht mal Behandlung ist 0,409, also nicht signifikant. Die Frage nach FLT3-Stratum mal Geschlecht mal Behandlung resultierte daher, dass wir uns natürlich gefragt haben: Warum zeigt sich denn im Forest Plot dieser scheinbare Unterschied? Jetzt ist es so, dass der Interaktionstest signifikant geworden ist, aufgrund der Tatsache, dass Frauen mit einem Wert im FLT3-Stratum ITD  $< 0,7$  einen gegenläufigen Effekt zeigen, der allerdings nicht signifikant ist. Das wird wahrscheinlich durch die höhere Eventzahl getriggert, die da einfach vorliegt. Grundsätzlich bleibt aber zu sagen, dass es keinen geschlechtsgetriebenen Effekt von Midostaurin auf das Gesamtüberleben gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Gehrmann.

**Herr Gehrmann:** Da habe ich noch eine Nachfrage. Wenn das Modell so, mit diesen Interaktionstermen, gerechnet worden ist, dann verstehe ich sehr gut, dass Behandlung mal Geschlecht vielleicht nicht signifikant geworden ist. Die Frage ist: Wenn der Interaktionsterm nicht in dem Modell enthalten wäre, dann würde ich schon gerne den p-Wert sehen, wie er dann für Behandlung mal Geschlecht aussähe. Ich würde vermuten, dass er zumindest viel niedriger ist, ob signifikant, müsste man sehen.

Die andere Frage bleibt trotzdem für mich bestehen. Es sind auch zweifache Interaktionen möglich; das steht so unter anderem auch im IQWiG-Methodenpapier. Wenn sie dann signifikant sind, dann sollten Subgruppenanalysen dazu auch vorgelegt werden, damit man entscheiden kann, wo hier vielleicht zwischen den Strata unterschiedliche Effekte liegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Heyne.

**Herr Heyne (Novartis):** Zunächst vielleicht zu dem letzten Punkt: Grundsätzlich sind die Ergebnisse so im Dossier. Es ist ja nach Geschlecht aufgeteilt mal FLT3-Stratum im Teil der Subgruppenanalysen; das haben wir aufgenommen. Das ist also tatsächlich vorhanden, möchte ich sagen.

Ihre erste Frage habe ich, wie ich gestehen muss, nicht ganz verstanden. Vielleicht könnten Sie mir das noch einmal erklären, bitte.

**Herr Gehrmann:** Das sind mehr Modellprobleme. Wenn man verschiedene Strata hat, in denen Geschlecht vorkommt, wie hier Behandlung mal Geschlecht und zudem noch einmal Behandlung mal Geschlecht mal Stratum, dann kann es sein, dass diese komplexere Interaktion die Signifikanz sozusagen auffrisst, sodass beim anderen für Behandlung mal Geschlecht nichts mehr übrigbleibt. Das könnte passieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Heyne.

**Herr Heyne (Novartis):** Grundsätzlich würde ich davon ausgehen, dass die Modelle getrennt gerechnet wurden. Es ist nicht gleichzeitig FLT3 mal Behandlung und dann noch einmal FLT3 mal Behandlung – – Nein, stopp. – Natürlich, ja. Ich verstehe Ihren Punkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Döhner zur Aufklärung.

**Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm):** Ich weiß nicht, ob ich Ihre Frage aufklären kann; aber vielleicht grundsätzlich noch einmal zu dem Geschlechtseffekt: Ich glaube, der wichtigste, der beste Read-Out für eine neue Substanz ist nicht das Overall Survival, sondern das ereignisfreie Überleben. Wenn Sie sich die Kurven oder den Forest Plot für das ereignisfreie Überleben anschauen, so sehen Sie keinerlei Geschlechtseffekt. Das ist die Abbildung S4b im Supplement der Publikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte noch einmal ganz kurz bei dem Punkt nachhaken, den Herr Kulig von der FB Med angesprochen hatte, nämlich diese späteren Datenschnitte zum Gesamtüberleben, die nachgereicht wurden. Da bitte ich einfach noch einmal um Folgendes: Für mich ist jetzt in letzter Konsequenz offen geblieben, ob der eine Schnitt vom 7. März 2016, der ja veröffentlicht wurde, und der Schnitt vom 6. September 2016 entweder geplant

waren und/oder von den Zulassungsbehörden gefordert wurden. Es war nicht ganz klar. Ich habe einfach die Bitte, dass Sie das noch einmal definitiv klären, weil das sozusagen Konditionen wären, unter denen man die unter Umständen noch angucken würde. Vom Ergebnis her bestätigen sie ja das – – Da ändert sich nicht mehr viel, weil sozusagen der Punkt erreicht ist, an dem die Kurven parallel laufen; aber trotz alledem ist es sozusagen für uns eine wichtige Information. Ich weiß nicht, ob Sie das noch zeitnah klären könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei ich mir dann die Frage stelle – das war auch die, die Herr Kulig adressiert hat –, inwieweit sie dann zu spät eingereicht wären. Ob man sie sich angucken wollte, ist eine andere Frage. – Aber gut; vielleicht bekommen wir es ja erklärt.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Ich kann Ihre Nachfrage verstehen. Auch wir haben uns gerade noch einmal intensiv beraten, wie diese Datenschnitte zustande gekommen sind. Unseres Wissens ist die primäre Analyse 1. April 2015. Das ist auch die Analyse zum Ende der Studie und zur Einreichung. Bezüglich der Datenschnitte danach kann ich jetzt nur spekulieren. Was ich weiß, ist, dass es für eine Publikation genutzt wurde. Ebenso weiß ich, dass keine weiteren Datenschnitte mehr geplant sind. Was ich nicht weiß, ist, was die Studiengruppe in Amerika, die auch die Hoheit über die Daten hat, vielleicht noch machen könnte.

**Frau Dr. Müller:** Sie können uns im Moment sozusagen nicht versichern, dass die beiden Datenschnitte, die Sie uns erst mit der Stellungnahme nachgereicht haben, obwohl sie vorher verfügbar waren, geplante Datenschnitte sind.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Ja.

**Frau Dr. Müller:** So habe ich das verstanden. Gut, dann fragt man sich, warum Sie sie nachgereicht haben, aber okay. – Gut.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Von uns war 1. April 2015 final geplant. Das war es.

**Frau Dr. Müller:** Ja, gut. Es gibt ja trotzdem noch reifere Daten. Aber wenn sie nicht geplant waren oder Sie das nicht verifizieren können, dann ist das für uns ungeplant. – Okay, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, bitte.

**Herr Eyding:** Noch eine ganz kurze Nachfrage zu dem Interaktionstest bezüglich Geschlecht. Ich habe es jetzt richtig verstanden, dass Sie immer mit dem komplexen Modell gearbeitet haben, mit den Interaktionstermen, und wenn man mit einem ganz simplen Univariatmodell arbeitete, dann würde man wahrscheinlich, weil das hier schon einen p-Wert von 0,01 erreicht, den Effekt auch auf das Geschlecht sehen? Habe ich das richtig mitgenommen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Heyne.

**Herr Heyne (Novartis):** Diese Frage müsste ich mitnehmen; das müsste ich mit den Kollegen gegenchecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Da bekommen wir noch einen Hinweis.

**Herr Heyne (Novartis):** Innerhalb der Woche, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Ja, Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Ich habe auch noch eine Frage hinsichtlich der Statistik, und zwar bezüglich des Studienendes. Sie haben ja zuerst, wohl 2010, die Power der Studie noch einmal angepasst, noch einmal mehr Patienten aufgenommen, weil sich die Annahmen bezüglich der Stammzellrate und der TKD-Mutation nicht verifiziert haben. Sie haben sich aber dann doch entschieden, wohl 2015, die Studie früher abzubrechen, ich glaube, nach 357 statt der geplanten 509 Ereignisse. Können Sie die Rationale dafür noch einmal erklären? Das kam mir dann doch ein bisschen komisch vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Heyne, bitte.

**Herr Heyne (Novartis):** Das, was Sie jetzt hier ansprechen, geht ja in Richtung der auch vom G-BA angemerkten Irrtumswahrscheinlichkeit der Studie. Es ist so, dass, wie meine Kollegin Frau Mauser gerade ausgeführt hat, in dem halben Jahr vor dem Frühjahr 2015 nur noch ein Event akkumulierte und man sich gedacht hat: Im Sinne der Patienten und im Sinne der Zulassung wird die Studie beendet. Was ist dann passiert? Der Statistiker der Alliance-Studiengruppe ist vor Abschluss der Studie hergegangen und hat unter Berücksichtigung der bereits während der Interimsanalyse genutzten Irrtumswahrscheinlichkeiten der bislang akkumulierten Events die Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit für den primären Endpunkt Overall Survival ausgerechnet. Das ist für die Zulassungsbehörden auch so dokumentiert worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Dann habe ich auch zu diesem Punkt eine Nachfrage. Wenn Sie das vielleicht klinisch noch einmal erläutern würden, weil Sie ja sozusagen dann irgendwann keine – – Sie haben weniger Events erreicht, als Sie ursprünglich – – Sie hatten mit mehr Todesfällen gerechnet, um es salopp auszudrücken. Die Frage bezieht sich einfach darauf, dies noch einmal klinisch zu erklären: Warum haben Sie sich so verschätzt? Warum haben Sie mit deutlich mehr Todesfällen gerechnet, als tatsächlich aufgetreten sind?

**Frau Dr. Maurberger (Novartis):** Herr Kuhn hat es schon kurz angesprochen: Es lag einmal an der Rate der FLT3-TKD-mutierten Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, die eine bessere Prognose haben als die FLT3-ITD-mutierten Patienten. Die Annahme lag bei 7 bis 8 Prozent. Letztendlich wurden in die Studie 23 Prozent FLT3-TKD-mutierte Patienten eingeschlossen.

Ein zweiter sehr wichtiger Punkt betrifft das Thema Stammzelltransplantation. Man ist da von einer Rate von 15 Prozent ausgegangen. Letztendlich lag die Rate aber insgesamt bei über 55 Prozent. Ein Grund hierfür ist, dass die Studie eben sowohl in den USA als auch in Deutschland durchgeführt wurde und in USA deutlich weniger transplantiert wird als in Deutschland. Dadurch, dass die Studie eben mit 40 Prozent der eingeschlossenen Patienten eine sehr große Beteiligung in Deutschland hatte, kommt diese hohe Rate an Stammzelltransplantationen zustande.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage dazu? – Frau Holtkamp oder Herr Wenzel. Ich weiß nicht, wer möchte. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Genau diesen Themenkomplex wollte ich auch ansprechen. Der Effekt hier in der Studie beruht ja nicht nur auf Midostaurin, sondern auch auf der allogenen Stammzelltransplantation. Dazu würde mich die Einordnung der Kliniker interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz grundsätzlich finden wir es nicht so schlimm, dass weniger Patienten sterben, auch wenn das die Statistik durcheinanderbringt.

Der zweite Punkt: Wir sehen Midostaurin als Teil eines kurativen Gesamtkonzeptes. Das haben wir auch zuletzt in unseren Leitlinien so geschrieben. Wir haben hier die Chance, kurativ zu sein. Deswegen sollte man, wenn wir Patienten von vornherein nicht kurativ behandeln, kein Midostaurin geben. Wenn damit, wie schon gesagt – allogene Transplantationen, auch insgesamt bessere supportive Therapie in Deutschland –, weniger Patienten unter den jüngeren Patienten sterben als früher gedacht, dann ist dies ein extrem gutes Ergebnis. Wenn ich sage „kurativ“, dann heißt das eben, dass die Patienten, die sonst hohe Risikofaktoren haben, dann auch allogene transplantiert werden. Die Rate der Stammzellspender, die in Deutschland zur Verfügung stehen, liegt inzwischen bei weit über 80 Prozent; sie lag früher bei 50 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Wir haben auch in anderen Zusammenhängen schon gelernt, dass es hier offenbar große Unterschiede gibt, was den Versorgungskontext angeht. Es waren ja relativ viele deutsche Patienten in der Studie. Gibt es da irgendwelche speziellen Subgruppenanalysen für diese Patienten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Döhner.

**Herr Prof. Dr. Döhner (UK Ulm):** Wir haben verschiedene Subgruppenanalysen in RATIFY gemacht. Sie zeigen, dass beide Patientengruppen von der Gabe von Midostaurin profitieren: die Patienten, die allogene transplantiert worden sind, und die Patienten, die nicht allogene transplantiert worden sind. Wenn Sie eine Sensitivitätsanalyse machen und für die allogene Transplantation zensieren, dann haben die Patienten, die mit Midostaurin behandelt sind, ebenfalls ein besseres Gesamtüberleben als die Patienten, die ein Placebo bekommen haben. Den gleichen Effekt sehen Sie bei denjenigen Patienten, die in erster kompletter Remission allogene transplantiert worden sind. Obwohl diese Patienten nur über eine kürzere Zeit das Midostaurin bekommen haben, haben sie trotzdem einen signifikanten Überlebensvorteil. Durch die hohe Patientenzahl konnten wir in der Tat zeigen, dass sowohl die Patienten, die allogene transplantiert worden sind, als auch diejenigen, die konventionelle Chemotherapie bekommen haben, von der Gabe von Midostaurin signifikant profitiert haben, beide Patientengruppen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Frau Mauser.

**Frau Mauser (Novartis):** Ich will gerne zu dem Punkt noch ergänzen, dass auch die Rate der Stammzelltransplantationen in beiden Armen durchaus vergleichbar war, also auch in

dem Placebo-Arm eine vergleichbare Anzahl an Transplantationen durchgeführt wurde. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wenzel.

**Herr Wenzel:** Noch einmal eine Nachfrage zu der Stammzelltransplantation: Aber es war doch so, dass der Zeitraum, während dem Stammzelltransplantationen nach Rezidiv in der Kontrollgruppe erfolgten, wesentlich später war als in der Verum-Gruppe, oder sehe ich das falsch? Das heißt, die Transplantation wurde bei den Patienten, die in der Placebogruppe waren, später durchgeführt, wenn sie ein Rezidiv hatten, als in der Verum-Gruppe?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Schmidt, Sie haben den Finger am Drücker; jetzt sind Sie auch dran.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Weil wir uns gerade so fragend anschauen, Folgendes zur Erklärung: Wir müssen gerade passen; wir können zu dieser konkreten Frage keine Antwort geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann können Sie ja nachschauen oder nachliefern. – Wenn es zum Anwendungsgebiet A keine Fragen mehr gibt, würde ich zum Anwendungsgebiet B überleiten. – Möchten Sie dazu kurz wieder einführen, Frau Schmidt? – Entschuldigung, Frau Holtkamp noch einmal.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich hatte ja noch die Frage speziell nach den deutschen Patienten gestellt. Haben Sie dazu irgendwelche Subgruppenanalysen?

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Wir wüssten nicht, dass wir zu den deutschen Patienten eine extra Auswertung haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Jetzt Anwendungsgebiet B. – Bitte.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Anwendungsgebiet B ist die fortgeschrittene systemische Mastrozytose. Hier haben wir die besondere Situation, dass es keine zugelassene Therapie gab. Es ist eine seltene Erkrankung. Patienten, die unter dieser Erkrankung leiden, haben eine verkürzte Lebenserwartung und leiden unter belastenden Symptomen wie Juckreiz, Durchfall und Antriebslosigkeit. Therapieziel in der systemischen Mastrozytose ist somit die Verlängerung des Gesamtüberlebens und die Verbesserung der Symptome.

Wie gesagt, gab es bisher keine zugelassene Therapie. Die Evidenzlage war sehr gering und hat sich auf ein paar Fallbeispiele beschränkt. Jetzt liegt mit Midostaurin eine erste wirksame zugelassene Therapie in dieser Indikation vor. Wir haben zwei einarmige Studien. Die Patienten wurden dort mit Midostaurin behandelt, und 60 bis 70 Prozent der Patienten haben auf die Therapie angesprochen. Das führte dann zu einer Verbesserung im Laufe des Krankheitsverlaufes und zu einer Verbesserung der Symptome. Aufgrund der Einarmigkeit der vorliegenden Studie sehen wir, dass es natürlich nur eingeschränkt möglich ist, hier einen Zusatznutzen zu quantifizieren. Nichtsdestotrotz ist es für die Patienten das erste Mal, dass es eine zugelassene Therapie gibt. Auch in den einarmigen Studien kann man sehen, dass es eine Symptomverbesserung gibt, was meines Erachtens sehr patientenrelevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diesen Überblick. – Fragen? – Bitte schön, Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Sie haben hier zwei einarmige Studien, eine pivotale Support und eine supportive, beigelegt, die ja etwas unterschiedliche Ergebnisse zeigen. Sie sind auch von der Fallzahl unterschiedlich. Diesbezüglich habe ich zwei, drei Fragen: Was war zwischen den Studien im Design unterschiedlich?

Nach dem, was wir so gesehen haben, konnte in der pivotalen Studie bis zum Fortschreiten der Erkrankung behandelt werden, während in der supportiven Studie der Abbruch nach zwei Monaten erfolgte, wenn kein Ansprechen vorlag. Gab es da auch Unterschiede in den Ein- oder Ausschlusskriterien? Wie gesagt, auffällig in der pivotalen Studie war das Gesamtüberleben von 29 Monaten im Median, bei der supportiven Studie 40 Monate. Auch bei den Nebenwirkungsraten gab es größere Unterschiede.

Dann noch die zweite Frage dazu: Interessanterweise kommen Sie – Sie haben die Daten der beiden Studien, also der pivotalen und der supportiven, für den historischen Vergleich auch gepoolt – auf ein Gesamtüberleben in den beiden Midostaurin-Studien von 43 Monaten für den indirekten Vergleich. Wie das, wenn Sie in den Einzelstudien 29 Monate in der pivotalen und 40 Monate in der supportiven Studie angezeigt haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kulig. – Wer macht das? – Frau Maurberger.

**Frau Dr. Maurberger (Novartis):** Ich will noch einmal kurz auf den Unterschied in beiden einarmigen Studien eingehen. Die A2213-Studie war die kleinere Studie, die zuerst gestartet wurde. Neben den bereits angesprochenen Unterschieden kann man vielleicht noch dazu sagen, dass das eine Studie war, die ausschließlich in Amerika an vier hochspezialisierten Zentren durchgeführt wurde, im Gegensatz zur D2201-Studie, der Folgestudie, die eben international durchgeführt wurde. Zudem wurden auch andere Ansprechkriterien verwendet. Bei der D2201-Studie wurden zwei Mastozytose-bedingte C-Findings nicht als messbar bewertet, weshalb sie eben nicht berücksichtigt wurden, sodass es schwierig ist, die beiden Studien eins zu eins nebeneinanderzulegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe gesehen, Herr Professor Reiter, Sie haben gerade irgendwelche Bewegungen gemacht. Wer sich bewegt, ist dran. – Bitte schön, ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Guten Tag. Mein Name ist Andreas Reiter. Ich bin als Vertreter der DGHO hier und vertrete gleichzeitig das in Mannheim bestehende, sicherlich mit Abstand größte Zentrum für die Behandlung dieser Erkrankung und kann da wirklich sehr viel aus Erfahrung sprechen: Ich habe sowohl als Teilnehmer der klinischen Studie, also im weltweit größten Rekrutierungszentrum, als auch danach sehr viele Patienten behandelt.

Das Problem im Unterschied dieser beiden Studien ist tatsächlich ein unterschiedliches Einschlusskriterium. Grundsätzlich ist diese Krankheit, so würde ich sagen, die Unbekannte und Unerkannte. Vor dem Jahr 2005 bis 2009, bevor überhaupt irgendwelche Studien gekommen sind, wussten wir praktisch kaum von der Existenz dieser Erkrankung. Ich glaube, dass meine beiden Kollegen dies bestätigen können; denn man hat vielleicht in seinem Hämatologenleben ein bis zwei aggressive systemische Mastozytosen in zehn

Jahren gesehen. Nun hatten wir eben durch diese klinischen Studien wirklich den wahnsinnigen Vorteil einer erhöhten Awareness. Wir mussten sehr viel selbst lernen, sehr viel an Pathologen, an Kliniker hinaustragen.

Diese Krankheit ist irgendwie zwischen Hautärzten, Allergologen, Hämatologen verortet. Das war wirklich wahnsinnig schwierig, und auch wir haben uns in der Studie am Anfang, um überhaupt für die Studie geeignete Patienten zu finden, wahnsinnig schwergetan, sie überhaupt zu identifizieren. Wenn wir sie hatten, dann mussten wir wieder erst einmal schauen: Passen sie für die Studie? Sie sehen es alleine schon an diesen Subtypen, SM-AHN und ASM-MCL, dass es da eine außerordentliche Unsicherheit in der Diagnose gibt. Ohne Referenzpathologen für Knochenmark können Sie so etwas gar nicht diagnostizieren. Deswegen ist es ganz egal, ob Sie Daten aus den USA, aus Deutschland, aus weltweiten Studien oder aus Frankreich vergleichen: Am Ende kommen immer so einige Unterschiede in der Verteilung der Subtypen oder auch in der Verteilung des Outcomes heraus. Das liegt einfach an der Seltenheit der Erkrankung, an der schwierigen Klassifizierung und dann natürlich auch an der Erfahrung der Therapie.

Damit bin ich schon an einem ersten Punkt, den Herr Kulig genannt hat; das war eigentlich auch ein Lerneffekt. Am Anfang dachten wir, wir haben es mit so etwas wie bei einer normalen, einer akuten Leukämie zu tun: Wenn also ein Patient nach ein paar Monaten nicht anspricht, dann passiert nichts mehr. Es ist eigentlich so, dass das hier eine ganz andere Erkrankung als akute Leukämie ist. Das ist in der Regel eine chronische Erkrankung, die dann aber in ein akutes aggressives Stadium übergeht.

Das Problem in diesem aggressiven Stadium ist folgendes: Man behandelt dann den Patienten, aber man wird auch lernen müssen: Wir brauchen oft gar nicht diese klassischen Remissionen wie bei der AML, eine komplette Normalisierung des Blutbildes, komplette Normalisierung der Milz. Wir haben sehr viele Patienten gesehen, die nach klassischen hämatologischen Kriterien ein mittleres Ansprechen hatten, also ein bisschen Besserung von Knochenmarkinfiltration, aber klinisch wahnsinnigen Benefit hatten und vor allen Dingen lange überleben. Ich kann Ihnen von meinen 20 Patienten aus der Studie berichten, dass fünf Patienten inzwischen seit über sechs Jahren, die sie in der Studie sind, noch am Leben sind, ohne dass sie klassische Response-Kriterien so richtig erreicht haben. Das beinhaltet natürlich auch eine zum Teil substanzielle Verbesserung von Lebensqualität des Patienten, die es wirklich ermöglicht hat, auch wieder in den Arbeitsprozess zurückzukehren.

Als letzter Punkt Folgendes: Ich glaube, ich kann mich noch richtig an die 40 Monate erinnern, die Sie erwähnt haben. Wir waren auch hier immer sehr sorgfältig, differenziert zu betrachten, was Daten vom Beginn der Behandlung mit Midostaurin und was Daten vom Beginn der Diagnose sind. Die Studiendaten sind allesamt Daten mit Beginn der Midostaurin-Behandlung, während die 40 Monate, auf die Sie eingehen, praktisch den Vergleich von der Diagnose darstellen, weil wir oft im historischen Vergleich dann nicht genau wussten, was die letzte Therapie war. Daher empfanden wir es einfach als statistisch sauberer, wenn wir es dann wirklich mit Daten vom Zeitpunkt der Diagnose vergleichen; sonst hätten wir da zu viele Effekte gehabt, die das gestört hätten.

Zum historischen Vergleich, um auf ihn gleich noch einmal einzugehen: Wir haben ja zwei historische Vergleiche, sowohl in Frankreich als auch hier in Deutschland mit internationalen Daten. Beide haben Ähnliches gezeigt. Wir haben wirklich versucht – Ich weiß sehr wohl darum, wie kritisch das mit historischem Vergleich ist. Aber wir haben eben auch drei

verschiedene Überlebensanalysen gewählt, sowohl die Analyse ab Diagnose, die Analyse ab letzter Behandlung und auch noch einmal Match-Pair-Kontrollen, und dies letztendlich natürlich mit unterschiedlichen p-Niveaus; aber überall hat sich da eine Überlegenheit gezeigt, wie es in der französischen Studie ja auch bestätigt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage Herr Kulig, dann Frau Teupen und Frau Müller.

**Herr Kulig:** Zu meiner Frage bezüglich der Nebenwirkungen würde ich gerne noch einmal einen Kommentar hören, weil ich es da mit dem Studiendesign ein bisschen weniger einsichtig fand. Wir haben bei UE Grad 3 bis 4 89 Prozent, bei der anderen Studie 61 Prozent an Raten, bei den schwerwiegenden haben wir zum einen 73 Prozent und zum anderen 46 Prozent. Dazu bitte ich noch einmal um eine Erläuterung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr Professor Reiter.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Bezüglich der Nebenwirkungen vielleicht einmal im Allgemeinen: Es ist für eine solche Erkrankung erfreulicherweise sehr wenig echte, schwerwiegende hämatologische Toxizität; bei sehr vielen anderen Erkrankungen ist das ein sehr viel größeres Problem. Wir haben auf der Seite der Symptome – wir haben ja sehr viel Energie auf die Messung von Symptomen verwendet, sowohl patientenorientierte als auch arztorientierte Symptombewertung – bei 30 von 32 Symptomen Besserung zu verzeichnen, mit Ausnahme von zweien, und das waren Erbrechen und Übelkeit. Das sind einfach die typischen Nebenwirkungen dieser Substanz. Sie kann und will ich nicht wegdiskutieren: Sie sind da und sind insbesondere am Anfang erheblich, werden aber a) mit der Zeit besser und sind b) durch adäquate Begleitmedikation in der Regel so gut handhabbar, dass nur ein ganz geringer Prozentsatz der Patienten mit dieser Nebenwirkung das Medikament abgesetzt hat. Das heißt, wenn wir die Nebenwirkung erkennen, müssen wir halt adäquat reagieren. Diese hohe Zahl kommt insbesondere – – Ich würde es voll und ganz unterschreiben, dass 80 bis 90 Prozent der Patienten eine Übelkeit haben, die aber unter adäquater Behandlung absolut managebar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Teupen und dann Frau Müller.

**Frau Teupen:** Das, was Sie gerade erzählt haben, wird sicherlich auch für die Studienabbrüche gelten. – Wir haben noch eine andere Frage. Sie haben ja erfreulicherweise den SF-12 eingesetzt. Das ist natürlich ein offenes Design. Können Sie noch etwas zu den Werten und dazu sagen – Sie haben geringe Rücklaufquoten; klar, das Krankheitsbild ist ein besonderes –, inwieweit Sie noch andere Anstrengungen unternommen haben? Vielleicht können Sie dazu noch kurz etwas ausführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Niemand.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Wir gucken uns gerade an, weil wir noch nach der Antwort suchen. – Das heißt, Ihre Frage betrifft zum einen den Einsatz dieses Fragebogens und zum anderen, wie die Rücklaufquoten waren und was wir besonders getan haben, um die Rücklaufquoten zu erreichen. – Haben wir dazu Daten? – Ich gucke gerade das Team an. – Wir haben gerade keine Angaben dazu; deshalb muss ich leider auch diese Antwort offen lassen. Wir gucken, ob wir noch etwas in den Rücklaufkurven finden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe auch in dieser Indikation noch einmal eine Frage an die Kliniker. Die Frage nach der Übelkeit und dem Erbrechen haben Sie, Herr Professor Reiter, schon beantwortet. Also, es tritt bei vielen auf, aber ist mit Antiemetika beherrschbar.

Meine weitere Frage bezieht sich auf Folgendes: Sie haben in der Stellungnahme sehr deutlich darauf hingewiesen, dass es bisher gar keine Standardtherapie in dem Sinne gebe, dass Midostaurin das einzige Arzneimittel sei, für das überhaupt prospektiv Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesen worden seien. Vor diesem Hintergrund würde ich gerne von Ihnen wissen, wie Sie diese Erkrankung bisher therapiert haben und wie Sie den Stellenwert von Midostaurin im Vergleich zu den bisherigen Optionen vor dem Hintergrund Ihrer klinischen Erfahrung sehen. In diesem Zusammenhang hörte ich gern auch noch ein paar Worte zu der Symptomatik, also Freisetzung von Mastzellmediatoren, die ja bei dieser Erkrankung eine deutliche Rolle spielt. Könnten Sie dazu auch noch etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Reiter.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ich fange mit Ihrer letzten Frage an. Es gibt zwei verschiedene Arten von Mastozytose, grob gesagt die indolente Mastozytose und die fortgeschrittene Mastozytose. Die indolente Mastozytose ist die Erkrankung, die sich sehr stark durch Mediatorfreisetzung auszeichnet, also zum Beispiel Nahrungsmittelunverträglichkeit, Diarrhö, Flashes, währenddessen sich die fortgeschrittene Mastozytose zusätzlich und eigentlich sehr viel mehr durch direkte Organinfiltration und dadurch bedingte Dysfunktion auszeichnet. Zum Beispiel ist die Milz im Schnitt fünf- bis achtmal so groß wie bei einem normalen Patienten. Das ist so eine Zahl, die wir auch errechnen konnten, so als klassisches Organ. Je weiter die Erkrankung fortschreitet, umso weniger haben wir mit der Mastzellfreisetzung, aber umso mehr mit der direkten Infiltration zu tun. – Worauf bezog sich Ihre erste Frage?

**Frau Dr. Müller:** Es ging um den Stellenwert im Vergleich zu den bisherigen Therapien und noch weniger Evidenz.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Gut. – Fakt ist: Es gibt keine Standardtherapie – das ist so – und auch keine zugelassene Therapie. Das einzige Medikament, das wir im Rahmen einer „Zulassung“ einsetzen könnten, wäre Hydroxyurea – das ist so eine Allzweckwaffe bei uns in der Hämatologie –, und dann gäbe es auch aufgrund sehr vieler Daten von einigen wenigen Zentren an relativ wenigen Patienten den Einsatz eines Chemotherapeutikums, genannt Cladribine. Da wird in der Literatur durchaus auch von Remissionen berichtet. Aber wenn ich das einmal bemühen dürfte, wäre es, wenn Sie da einen Vergleich anstellen würden – jetzt auch wieder historisch –, sicherlich dem Midostaurin unterlegen.

Es gibt in der Literatur immer noch Angaben zum Interferon. Das wäre aber sicherlich nur dann eine Option, wenn der Patient sozusagen nur ein langsames Fortschreiten hat, und es kommt mit Sicherheit für weniger als 10 Prozent der Patienten überhaupt in Frage, selbst wenn wir das manchmal machen müssen, wenn es nicht anders geht.

Sie haben sicherlich gesehen, dass in der Studie auch 45 Prozent der Patienten Vortherapien hatten. Ich meine, man kann auch über das Thema diskutieren, warum keine randomisierte Studie durchgeführt wurde. Dies ist einfach der Seltenheit der Erkrankung

geschuldet; viele Patienten sind vortherapiert. Man muss diese Remissionsraten auch wirklich vor dem Hintergrund sehen, dass praktisch jeder zweite Patient zum Teil schon mehrere Vortherapien mit Chemotherapie bekommen hat und wir immer noch diese Ansprechraten konstatieren können.

Ich sehe diese Ansprechraten eher positiv für eine Erkrankung, die im Bereich der Mastzelleukämie eine Lebenserwartung von unter sechs Monaten hat und bei der wir inzwischen monozentrisch – da gibt es Daten aus den USA –, also bei den von uns selbst in Mannheim behandelten 30 Patienten aus ganz Deutschland mit Mastzelleukämie, ein medianes Überleben von 17 Monaten haben. Ich meine, jetzt könnten Sie natürlich sagen, ja, das ist nicht viel, und da ist jetzt nicht viel mit Heilung, aber es waren eben vorher ein bis drei Monate, und jetzt sind es 17 Monate.

Dann kommt natürlich noch als letzter wichtiger Punkt, was uns diese Substanzen ermöglichen, die wir dann auch durchaus sequenziell oder in Kombination anwenden können. Ich würde auch in der Kombinationstherapie für sehr schwere Erkrankungen eine Zukunft sehen; aber wir nutzen das jetzt natürlich auch, um potenziell kurativ zu sein, im Sinne einer allogenen Stammzelltransplantation. Stammzelltransplantation heißt eben immer: Der Patient muss erst einmal einigermaßen in Remission sein, weil man das ansonsten nicht durchführen kann. Das ist dann neben der zukünftigen Kombinationstherapie ein ganz wichtiger Punkt in dem Setting Stammzelltransplantation, und zwar so, vor der Transplantation und wahrscheinlich auch nach der Transplantation, um praktisch den Effekt der Transplantation noch einmal zu verbessern. Also, so sehen wir zukünftige Konzepte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Eine kleine Nachfrage, weil das vorhin schon diskutiert wurde: Aber eine formal vollständige Remission wäre keine Voraussetzung der Stammzelltransplantation, oder doch? Weil ich das so verstanden hatte, dass das gar nicht – –

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Nein. Wir versuchen die Patienten in der bestmöglichen Konstitution eben dann wegen einer höheren Erfolgsrate zu transplantieren. Aber Patienten sind im Median eben etwa 65 Jahre alt, das heißt, die eine Hälfte älter, die andere Hälfte jünger. Auch da ist es so: Wenn man es letztendlich herunterbricht, dann kommt die allogene Stammzelltransplantation natürlich auch nur für einen kleineren Teil der Patienten zur Anwendung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. – Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Ich habe noch eine Frage, und zwar zu den KIT-Mutationen. Die häufigste Mutation ist ja die D816V-Mutation bei circa 80 Prozent der Patienten in der Studie. Sie haben dann eine Analyse durchgeführt, wobei Sie die Ergebnisse bei KIT-D816V-Positiven und -Negativen gegenübergestellt haben. Da hatten die 816V-Positiven ein medianes Überleben von 33,9 Monaten, wohingegen die Negativen ein medianes Überleben von zehn Monaten hatten. Ist denn bekannt, dass die KIT-D816V-Mutation ein prognostisch positiver Marker ist, oder muss man davon ausgehen, dass es da irgendwie einen prädiktiven Effekt gibt bei Midostaurin?

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Das ist auch eine sehr gute Frage aus dem biologischen Bereich. Es ist in der Tat so, dass eigentlich über 90 Prozent der Patienten diese KIT-D816V-Mutation tragen. Sehr viel gewichtiger ist aber hierbei das Thema, das vorhin schon einmal wegen der AML angeschnitten wurde, dass eben sehr viele Patienten nicht nur die KIT-D816V-Mutation haben, sondern diese Erkrankung nicht nur klinisch sehr komplex heterogen ist, sondern auch molekulargenetisch, und dass wir praktisch ähnlich wie bei der akuten Leukämie mehr oder weniger die gleichen Mutationen haben wie bei akuten Leukämien, die wahrscheinlich auch bei der akuten Leukämie für die Prognose eine erhebliche Bedeutung haben und bei der Mastozytose eben umso mehr.

Deswegen ist eigentlich eher der Unterschied, ob ein Patient nur alleine KIT-D816V hat oder darüber hinaus solche Zusatzmutationen. Bei denjenigen Patienten, die alleine KIT-D816V haben, haben wir unter Midostaurin das mediane Überleben zum Teil noch gar nicht erreicht, währenddessen die Patienten mit den Zusatzmutationen ein deutlich schlechteres Überleben haben, von Ihnen beschrieben. Aber auch das haben wir mit einer historischen Kontrolle verglichen, dass sie immer noch besser sind als diejenigen Patienten, die mit anderen Medikamenten behandelt sind. Also, Sie können nicht sagen, der mit Zusatzmutation läuft unter Midostaurin schlechter; denn er läuft immer noch besser als mit jeder anderen Therapie.

Wir konnten dies alles in einer konsequenten Analyse und einer Publikation in 2017 wirklich graphisch zeigen. Außerdem kommt noch hinzu – das haben Sie vielleicht auch gemeint –, dass halt diejenigen, die dann auch ein Ansprechen auf molekularem Niveau haben, praktisch die allerbesten sind. Das ist aber natürlich eine retrospektive Selektion gewesen. Aber wir könnten jetzt auch retrospektiv herausarbeiten: Wer sind eigentlich die ganz guten Responder, und wer spricht eben nicht so gut darauf an?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Herr Kuhn? – Frau Bartz, bitte.

**Frau Bartz:** Ich habe noch eine Rückfrage zu den mediatorbedingten Symptomen. Sie wurden ja erst mit dem Amendment 2 eingeführt. Dementsprechend liegen natürlich nicht für die gesamte Population zu Studienbeginn Daten der mediatorbedingten Symptome vor. Meine Rückfrage bezieht sich auf die Analysepopulation, die Sie für die Auswertung herangezogen haben, hier konkret die PEP-Population. Meine Frage ist, warum Sie hier nicht die FAS-Population, also alle Patienten, die eine Studienmedikation erhalten haben, herangezogen haben. – Danke.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Das ist ebenfalls eine sehr gute Frage. – Auch das war ein absoluter Lerneffekt in der Studie, wirklich von uns Ärzten so vorangetrieben, weil wir eigentlich diese Besserung der Symptome beobachtet haben und das eigentlich so jetzt in der Art und Weise – – Zum Beispiel Diarrhö: Wir hatten Patienten mit zehnmal Diarrhö am Tag, und diese Patienten hatten nach vier Wochen keine Diarrhö mehr. Wir hatten aber de facto eigentlich keinen Bogen zur Dokumentation der Diarrhö. Das war ein totaler Lerneffekt, auch für andere Dinge wie Milzgröße, was ja auch ein Symptom ist, das sehr belastend ist.

Wir haben praktisch erst mit der Studie gemerkt, dass die Angelegenheit mit den Symptomen oft ein noch viel wichtigerer Faktor als eine klassische Remission ist. Ich meine, für den Patienten ist ein Anstieg des Hb-Wertes von 10 auf 11 nicht so wichtig wie der Umstand, dass er zum Beispiel keine Diarrhö mehr hat. Also, das war ein klarer Lerneffekt mit dem Ergebnis, dass es danach eingefügt wurde.

Wegen der primären Analyse von zunächst 116 Patienten, während nur 89 Patienten eingeschlossen wurden, sind wir immer wieder einmal kritisiert worden. Ich halte das für eine wahnsinnige Stärke dieser Studie. Schauen Sie, wir haben jeden einzelnen Patienten in einer solchen Sitzung wie hier in einem Study Steering Committee bei Diagnose und praktisch bei jedem Kontrollpunkt verfolgt und eben festgestellt, dass Patienten eingeschlossen wurden, die keine fortgeschrittene Mastozytose haben. Gerade dies wollten wir verhindern, um danach nicht für eine inhomogene Patientenpopulation kritisiert zu werden. Denn wenn da zum Beispiel zu viele Patienten mit indolenter Mastozytose eingeschlossen gewesen wären, wären zwar tolle Ansprechraten herausgekommen, aber dann hätte man anschließend gesagt: Na ja, ihr habt ja zu viele indolente Fälle da drin. Deswegen haben wir in dem Steering Committee dafür gesorgt, dass in der Tat absolut protokollgerecht nur diejenigen Patienten in dieser Studie sind, die dort wirklich hineingehören.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert und Herrn Kuhn.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich wollte noch auf ein Symptom eingehen, von dem ich gern gewusst hätte, welche Rolle es bei diesem Krankheitsbild spielt, den Juckreiz. Ist das ein sehr stark ausgeprägtes Symptom? Inwieweit ist das symptomatisch, bevor mit Midostaurin behandelt wurde, in den Griff zu bekommen gewesen, und welche Auswirkungen oder welchen Effekt hat das Midostaurin hierauf?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Die indolente Mastozytose ist ja eine Erkrankung, die sehr häufig überhaupt erst über den Hautbefall diagnostiziert wird. Man nennt das Urticaria pigmentosa, und sie gibt es natürlich in unterschiedlicher Anzahl und unterschiedlichem Ausmaß auch bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Aber so, wie ich das vorhin schon erwähnt habe, haben Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung eher weniger diesen Hautbefall, nur 40 bis 50 Prozent der Patienten, was einfach mit dem Phänotyp der Erkrankung zu tun hat. Trotzdem haben auch diese Patienten Juckreiz, und der Juckreiz gehört zudem zu den Symptomen, die a) konservativ schwer zu behandeln sind und die b) unter diesem Medikament bei vielen Patienten, wenn auch nicht bei allen, besser geworden sind. Wir mussten zum Beispiel schon noch bei dem einen oder anderen Patienten H1-Blocker, also Cetirizin, hinzunehmen; aber in der Regel gelang in dieser Gesamtkombinationstherapie auch eine gute bis sehr gute Kontrolle dieses Symptoms.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Nur eine ganz kleine Nachfrage. – Also, besser geworden im Vergleich zu Baseline, meinen Sie jetzt, zu den Ausgangswerten?

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ja.

**Frau Dr. Müller:** Würden Sie normalerweise erwarten, dass es beim Juckreiz eine Besserung gibt im Verlauf, wenn Sie vorher andere Optionen hatten?

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ja. Eine Standardtherapie ist natürlich der H1-Blocker. Aber, wie gesagt, der Juckreiz ist auch durchaus komplex, die reine Mastzellinfiltration als auch der Juckreiz als Mastzellrelease-Syndrom, zum Beispiel nach Einnahme oder insbesondere nach Essen. Viele Patienten haben ja auch Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Ich betrachte den Juckreiz bei dieser Erkrankung durchaus als komplexes Phänomen, also auch Juckreiz ohne Hautbeteiligung, kein Juckreiz mit Hautbeteiligung. Wir gehen ihn deshalb sozusagen im Gesamtkomplex zusammen mit allen anderen Symptomen an, und es spricht genauso gut an wie andere Symptome.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Ja, zu diesen mediatorbedingten Symptomen habe ich auch noch einmal eine Rückfrage. Der pU hat ja vorhin auch ausgeführt, dass Sie sehen, dass sich die Symptome unter Midostaurin verbessern. Wenn ich mir jetzt die Daten in der Nutzenbewertung angucke, dann ondoliert das ja eher. Zum Beispiel sehen wir bei der Diarrhö, die Sie vorhin angesprochen haben, zu Baseline 35 Prozent, dann gehen wir herunter auf 25 Prozent, und zu Zyklus 24 sind wir dann wieder bei 41 Prozent. Bei Urticaria ist es genau dasselbe: 34 Prozent, 19 Prozent und hinten hinaus bei Zyklus 24 dann wieder 29 Prozent. Der Pruritus, auf den Sie vorhin angesprochen haben, scheint ja gar nicht zu profitieren; da geht es von 17 Prozent auf 22 und schließlich auf 33 Prozent. Sehen Sie das in der Klinik, dass bei den Patienten die Symptome unter Midostaurin-Behandlung nach 24 Zyklen wieder auftreten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Reiter.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ich muss das zweigeteilt beantworten. Der erste Teil ist, dass ähnlich wie Übelkeit und Erbrechen die Substanz auch die Nebenwirkung Diarrhö hat und dass es auch für mich, also jemanden, der nun viele Patienten gesehen hat, oftmals schwierig ist, diese beiden Dinge zu trennen: Ist es erkrankungsbedingt oder ist es medikationsbedingt?

Zu den anderen Dingen möchte ich sagen: Ich hätte mir die Verwendung von Symptom scores sehr gewünscht. Sie wissen, dass wir daran sehr viel arbeiten, um Symptome mittels Symptom scores überhaupt besser quantifizieren zu können. Wenn Sie mit so etwas arbeiten und das dem Patienten an zwei verschiedenen Tagen zeigen, dann kommen auch oft Unterschiede heraus. So, wie wir es halt geschafft haben, dann überhaupt ein Symptom assessment mit in die Studie einzubauen, so war es uns aber leider auch nicht zu 100 Prozent möglich, das alles so zu quantifizieren.

Mein Gefühl ist absolut, dass es quantitativ sehr viel besser wird; aber das habe ich vorhin auch schon beim Juckreiz gesagt. Es geht nicht ganz weg. Wir haben ja klinisch keine komplette Remission. Aber sehr viele Patienten leben einfach wirklich sehr, sehr viel besser, und ich würde mir wünschen, wenn es noch einmal ginge, dass ich auch ein solches Symptomscoring-System gehabt hätte, auch wenn ich durchaus um seine Schwächen weiß. Aber ich glaube, dass Sie jetzt die Absolutzahlen sehen, aber wahrscheinlich nicht die individuelle Verbesserung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich keine. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit zu Anwendungsgebiet A und B zum Schlusswort geben. – Bitte schön, Frau Schmidt.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Vielen Dank für die Möglichkeit – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so. Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Letzte Frage. Sie haben ja offenbar einige Ideen zur weiteren Therapieoptimierung in diesem Anwendungsgebiet. Wie konkret sind denn diese Ideen, und ist da etwas Vergleichendes dabei?

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Wir planen aktuell im Rahmen des europäischen Kompetenznetzwerkes für Mastozytose – das ist ein europaweiter Verbund, auch mit lockerer Assoziation von Kliniken in den USA – eine Phase-III-Studie, also als IIT, für den Einsatz von Midostaurin bei der symptomatischen indolenten systemischen Mastozytose; das wäre die erste Studie, die wir planen würden. Wir würden auch gerne, je nachdem, wie das dann alles geht – Sie wissen, Finanzierbarkeit ist heute ein wichtiges Thema –, eine Studie bei der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose durchführen, um einen Vergleich von Midostaurin versus Midostaurin plus Cladribine vorzunehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Frau Schmidt, zweiter Versuch.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Danke für die Möglichkeit, die Diskussion kurz zusammenzufassen. – Meines Erachtens hat die Diskussion gezeigt, dass Midostaurin in beiden Anwendungsgebieten, für die fortgeschrittene systemische Mastozytose und auch für die FLT3-mutierte AML, die Therapiesituation entscheidend verbessert. Wir haben in der ASM, in der systemischen Mastozytose, das erste Mal eine wirksame, zugelassene Therapie. Die Überlebensdaten in der akuten myeloischen Leukämie sind einzigartig. Somit kann man meines Erachtens abschließend sagen, dass durch die Gabe von Midostaurin in der AML deutlich mehr Patienten am Leben sind. Midostaurin zeigt damit eine bislang nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens, nämlich eine Verbesserung der Heilungsrate von Patienten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank, Frau Schmidt, für diese Zusammenfassung. – Danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was heute hier diskutiert wurde, nun natürlich zu bewerten haben. – Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12.30 Uhr